

# JP 9504810

1/9/1

DIALOG(R)File 351:Derwent WPI

(c) 2005 Thomson Derwent. All rts. reserv.

010353453 WPI Acc No: 1995-254767/199533

XRAM Acc No: C95-116368 XRPX Acc No: N95-196723

**Water-soluble pressure-sensitive muco-adhesive - useful in devices which may be placed in mucosa-lined body cavities to release active agents**

Patent Assignee: CYGNUS THERAPEUTIC SYSTEMS (CYGN-N); ORTHO-MCNEIL PHARM INC (ORTH ); CYGNUS THERAPEUTIC SYSTEM (CYGN-N); CYGNUS INC (CYGN-N)

Inventor: BIEGAJSKI J E; SCOTT A M; VENKATRAMAN S S

Number of Countries: 057 Number of Patents: 008

## Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
WO 9505416	A2	19950223	WO 94US9305	A	19940819	199533 B
AU 9475683	A	19950314	AU 9475683	A	19940819	199533
WO 9505416	A3	19950323	WO 94US9305	A	19940819	199613
EP 717761	A1	19960626	EP 94925925	A	19940819	199630
			WO 94US9305	A	19940819	
JP 9504810	W	19970513	WO 94US9305	A	19940819	199729
			JP 95507171	A	19940819	
CN 1134163	A	19961023	CN 94193819	A	19940819	199803
US 5700478	A	19971223	WO 94US9305	A	19940819	199806
			US 95505185	A	19950803	
CA 2169729	C	20010403	CA 2169729	A	19940819	200124
			WO 94US9305	A	19940819	

Priority Applications (No Type Date): US 93109273 A 19930819; US 93109125 A 19930819; US 95505185 A 19950803

Cited Patents: JP 62059513; US 4292299; US 4373036; US 4529748; US 4713243; US 4910247; US 5064717; US 5158825; US 5166233

## Patent Details:

Patent No Kind Lan Pg Main IPC Filing Notes

WO 9505416 A2 E 81 C08L-001/26

Designated States (National): AM AT AU BB BG BR BY CA CH CN CZ DE DK ES FI GB GE HU JP KE KG KP KR KZ LK LT LU LV MD MG MN MW NL NO NZ PL PT RO RU SD SE SI SK TJ TT UA US UZ VN.

Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT KE LU MC MW NL OA PT SD SE

AU 9475683 A C08L-001/26 Based on patent WO 9505416

WO 9505416 A3 C08L-001/26

EP 717761 A1 E C08L-001/26 Based on patent WO 9505416

Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU MC NL PT SE

JP 9504810 W 72 C09J-201/00 Based on patent WO 9505416

CN 1134163 A C08L-001/26

US 5700478 A 32 A61F-006/06 Based on patent WO 9505416

CA 2169729 C E C09J-201/00 Based on patent WO 9505416

## Abstract (Basic): WO 9505416 A

The following are claimed: (A) water-soluble pressure-sensitive adhesive (WSPSA) comprising a water-soluble polymer (with a T(g) or T(m) of above 25 deg. C, and a hydrophilicity of above 25%) and a water-soluble plasticiser (which is miscible with the polymer at room temp., is liquid at room temp., and has a b.pt. higher than 80 deg. C). (B) dental prosthesis adhesive, comprising the above adhesive in film form, shaped to conform to a portion of the mucosal surface-contacting surface of the dental prosthesis. (C) laminated device for controlled release of a substance within a mucosa-lined body cavity, comprising:

(a) a water-soluble adhesive layer; (b) a water-soluble polymer layer; and opt. (c) a second water-soluble polymer layer. The substance is dissolved or dispersed in any or all of the adhesive or polymer layers. (D) laminated device for controlled release of a substance within a mucosa-lined body cavity comprising the substance dissolved or dispersed in is WSPSA layer. (E) laminated composite device for delivering a substance into the oral cavity, for relief of sore throat or cough, comprising a water-soluble polymer film layer (contg. the active ingredient) and a water-soluble pressure-sensitive mucoadhesive layer.

USE - The adhesives can be used for affixing devices within mucosa-lined body cavities (e.g. the mouth, throat, vagina or rectum) e.g. to release active agents for combatting sore throat, cough, bad breath, etc. Some of the adhesives also adhere to a variety of materials, e.g. polymers, that are conventionally employed in construction of devices such as dental prostheses.

ADVANTAGE - The adhesives are fully water-soluble, and are thus fully soluble in secretions present in mucous-lined body cavities. They do not require moistening prior to contact with the mucosal or polymer surface.

Dwg.0/17

**Abstract (Equivalent): US 5700478 A**

The following are claimed: (A) water-soluble pressure-sensitive adhesive (WSPSA) comprising a water-soluble polymer (with a T(g) or T(m) of above 25 deg. C, and a hydrophilicity of above 25%) and a water-soluble plasticiser (which is miscible with the polymer at room temp., is liquid at room temp., and has a b.pt. higher than 80 deg. C). (B) dental prosthesis adhesive, comprising the above adhesive in film form, shaped to conform to a portion of the mucosal surface-contacting surface of the dental prosthesis. (C) laminated device for controlled release of a substance within a mucosa-lined body cavity, comprising: (a) a water-soluble adhesive layer; (b) a water-soluble polymer layer; and opt. (c) a second water-soluble polymer layer. The substance is dissolved or dispersed in any or all of the adhesive or polymer layers. (D) laminated device for controlled release of a substance within a mucosa-lined body cavity comprising the substance dissolved or dispersed in is WSPSA layer. (E) laminated composite device for delivering a substance into the oral cavity, for relief of sore throat or cough, comprising a water-soluble polymer film layer (contg. the active ingredient) and a water-soluble pressure-sensitive mucoadhesive layer.

USE - The adhesives can be used for affixing devices within mucosa-lined body cavities (e.g. the mouth, throat, vagina or rectum) e.g. to release active agents for combatting sore throat, cough, bad breath, etc. Some of the adhesives also adhere to a variety of materials, e.g. polymers, that are conventionally employed in construction of devices such as dental prostheses.

ADVANTAGE - The adhesives are fully water-soluble, and are thus fully soluble in secretions present in mucous-lined body cavities. They do not require moistening prior to contact with the mucosal or polymer surface.

Dwg.0/17

Title Terms: WATER; SOLUBLE; PRESSURE; SENSITIVE; MUCO; ADHESIVE; USEFUL; DEVICE; PLACE; MUCOUS; LINING; BODY; CAVITY; RELEASE; ACTIVE; AGENT

Derwent Class: A11; A14; A96; B07; D21; D22; G03; P32; P34

International Patent Class (Main): A61F-006/06; C08L-001/26; C09J-201/00

International Patent Class (Additional): A61C-013/23; A61F-009/02;

A61F-013/00; A61K-006/00; A61K-007/16; A61K-009/00; A61K-009/70;

A61K-047/30; A61L-015/22; A61L-015/58; C08K-005/10; C08K-005/11;

C09J-009/00; C09J-101/08; C09J-103/00; C09J-107/00; C09J-129/04;

C09J-133/02; C09J-139/06; C09J-171/02; C09J-189/00

File Segment: CPI; EngPI

(51)Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	
C 0 9 J 201/00	J A Q	9167-4 J	C 0 9 J 201/00	J A Q
A 6 1 K 9/70	3 7 8	7822-4 C	A 6 1 K 9/70	3 7 8
	3 8 1	7822-4 C		3 8 1
C 0 9 J 9/00	J B C	6904-4 J	C 0 9 J 9/00	J B C
101/08	J A D	9362-4 J	101/08	J A D
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 72 頁) 最終頁に続く				

(21)出願番号 特願平7-507171  
 (86) (22)出願日 平成6年(1994)8月19日  
 (85)翻訳文提出日 平成8年(1996)2月19日  
 (86)国際出願番号 P C T / U S 9 4 / 0 9 3 0 5  
 (87)国際公開番号 W O 9 5 / 0 5 4 1 6  
 (87)国際公開日 平成7年(1995)2月23日  
 (31)優先権主張番号 0 8 / 1 0 9 , 1 2 5  
 (32)優先日 1993年8月19日  
 (33)優先権主張国 米国 (U S)  
 (31)優先権主張番号 0 8 / 1 0 9 , 2 7 3  
 (32)優先日 1993年8月19日  
 (33)優先権主張国 米国 (U S)

(71)出願人 シグナス、インコーポレイテッド  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94063,  
 レッドウッド シティ, ペノブスコット  
 ドライブ 400  
 (72)発明者 ビギャッズスキー, ジェームズ イー.  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404,  
 フォスター シティ, カットウォーター  
 レーン 625  
 (72)発明者 ベンカトラマン, スブ エス.  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94303,  
 バロ アルト, コロラド アベニュー  
 1040  
 (74)代理人 弁理士 山本 秀策

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 水溶性感圧粘膜接着剤

## (57)【要約】

水溶性感圧接着剤は、水溶性ポリマーを含み、該ポリマーは該ポリマーに相溶性の水溶性可塑剤を添加することで、室温で粘着性になる。適切なポリマーは室温で固体であり；そして水の取り込みによって測定される親水性が約25%より高い；これらは室温で液体であり、そして約80℃より高い沸点を有する。本発明による接着剤は、都合良くは、乾燥フィルム形態で提供される。本発明の好ましい水溶性感圧接着剤は粘膜表面、および粘膜内面を有する体腔内に保持されるべきデバイスまたは人工器具の一部を構築し得る種々の物質の両方に接着する。また、粘膜で覆われた体腔内に物質を制御放出するためのラミネートデバイスは、水溶性感圧接着剤層および任意に1つまたはそれ以上の水溶性ポリマー層のいずれかまたは両方に溶解または分散した物質を含む。また、咽喉炎または咳を軽減するために長時間にわたって物質を投与するためのデバイス、または呼吸フレッシュニング剤（特にミント着香剤）を投与するためのデバイスは、活性成分を含む水溶性ポリマーフィルム層および水溶性感圧粘膜接着剤層を含む。

【特許請求の範囲】

1. 水溶性ポリマーおよび水溶性可塑剤を含有する水溶性感圧接着剤であって、該ポリマーが約25℃より高いT (g)またはT (m)を有し、そして約25%より高い親水性を有し、該可塑剤が室温で該ポリマーと相溶性であり、そして室温で液体であり、そして80℃より高い沸点を有する、水溶性感圧接着剤。
2. 前記ポリマーが約30℃より高いT (g)またはT (m)を有する、請求項1に記載の水溶性感圧接着剤。
3. 前記ポリマーがポリ（ビニルピロリドン）を含み、前記可塑剤がグリセロールを含む、請求項1に記載の水溶性感圧接着剤。
4. 前記ポリマーがさらにヒドロキシプロピルセルロースを含む、請求項3に記載の水溶性感圧接着剤。
5. 95～40重量%のポリ（ビニルピロリドン）、0～50重量%のヒドロキシプロピルセルロース、および11～60重量%のグリセロールを含有する、請求項3に記載の水溶性感圧接着剤。
6. 前記グリセロールが30～50重量%の範囲で存在する、請求項5に記載の水溶性感圧接着剤。
7. フィルム形態である、請求項1に記載の水溶性感圧接着剤。
8. 請求項7に記載の水溶性感圧接着性フィルムを含む歯科用人工装具接着剤であって、該歯科用人工装具の粘膜接触表面の部分に沿うように形作られている、歯科用人工装具接着剤。

9. 粘膜で覆われた体腔内に物質を制御放出するためのラミネートデバイスであって、該デバイスは：

水溶性接着剤層；および

水溶性ポリマー層

を含有し；ここで該物質が該接着剤層またはポリマー層のいずれかあるいは両方に溶解または分散する、デバイス。

10. 前記物質の送達が遅延開始によって特徴づけられる、請求項9に記載のデバイス。

11. 前記ポリマー層が、実質的に前記物質に対して不透過であり、そして該物質を含まない、請求項10に記載のデバイス。
12. 前記ポリマー層が40℃未満の水に不溶である、請求項11に記載のラミネートデバイス。
13. 前記ポリマー層がヒドロキシプロピルセルロースおよびソルビタンモノステアレートを含有する、請求項12に記載のラミネートデバイス。
14. 前記物質が呼吸付香剤である、請求項13に記載のデバイス。
15. 前記接着剤層が、感圧接着剤および湿潤可能な接着剤からなる群から選択される接着剤を含む、請求項9に記載のデバイス。
16. 前記接着剤が、約25℃より高いT(g)またはT(m)を有しかつ約25%より高い親水性を有する感圧ポリマー接着剤を含み、前記可塑剤が室温で該ポリマーと相溶性であり、そして室温で液体であり、そして80℃より高い沸点を有する、請求項15に記載のデバイス。

17. 1つまたはそれ以上のポリマー層および2種またはそれ以上の送達すべき物質を含む、請求項9に記載のデバイス。
18. 前記物質が連続的に送達される、請求項17に記載のデバイス。
19. 粘膜で覆われた体腔内に物質を制御放出するためのラミネートデバイスであって、該デバイスは：
  - 水溶性接着剤層；
  - 第1の水溶性ポリマー層；および
  - 第2の水溶性ポリマー層を含有し；ここで該物質が該接着剤層またはポリマー層のいずれかあるいは全てに溶解または分散する、デバイス。
20. 請求項19に記載のデバイスであって、ここで前記接着剤層および前記第2のポリマー層が前記物質を含み、そしてここで前記第1のポリマー層が該接着剤層と該第2のポリマー層との間に配置され、そしてここで該デバイスが該物質のパルス状の送達を規定する、デバイス。
21. 前記パルス状の送達が、物質の送達がない期間によって特徴づけられる、

請求項 20 に記載のデバイス。

22. 請求項 19 に記載のデバイスであって、さらに第 3 のポリマー層を含み、ここで前記第 1 および該第 3 のポリマー層が前記物質を含み、そしてここで該第 1 のポリマー層が前記接着剤層と前記第 2 のポリマー層との間に配置され、そして該第 2 のポリマー層が該第 1 のポリマー層と該第 3 のポリマー層との間に配置され、そしてここで該デバイスが該物質のパルス状の送達を規定する、デバイス

。

23. 前記パルス状の送達が、物質の送達がない期間によって特徴づけられる、請求項 22 に記載のデバイス。

24. 粘膜で覆われた体腔内に物質を制御放出するためのラミネートデバイスであって、水溶性感圧接着剤層に溶解または分散する該物質を含有する、デバイス

。

25. 前記水溶性接着剤層が、約 25℃ より高い  $T_g$  または  $T_m$  を有しかつ約 25 % より高い親水性を有する感圧ポリマー接着剤を含み、前記可塑剤が室温で該ポリマーと相溶性であり、そして室温で液体であり、そして 80℃ より高い沸点を有する、請求項 24 に記載のデバイス。

26. 咽喉炎または咳を軽減するために口腔内に物質を送達するためのラミネート複合デバイスであって、活性成分を含む水溶性ポリマーフィルム層、および水溶性感圧粘膜接着剤層を含む、デバイス。

27. 前記活性成分が咽喉炎の痛みを軽減するための医薬である、請求項 26 のラミネート複合体。

28. 前記活性成分が、ベンゾカイン、リドカイン、およびジクロニンからなる群から選択される、請求項 27 に記載のラミネート複合体。

29. 前記活性成分が咳を軽減するための医薬である、請求項 26 に記載のラミネート複合体。

30. 前記活性成分が、デキストロメトर्फアン HBr、ノスカピン、リン酸コデイン、メントールからなる群から選択される、請求項 29 に記載のラミネート複合体。

31. 咳を軽減するための医薬をさらに含む、請求項27に記載のラミネート複合体。

32. 前記活性物質含有水溶性層が、40℃未満の水に溶解せずかつ温水に分散可

能な疎水性物質を含む、請求項26に記載のラミネート複合体。

33. 前記活性物質含有水溶性層が、モノグリセリド、トリグリセリド、ワックス、脂肪酸、脂肪アルコール、およびこれらの混合物からなる物質の群から選択される、請求項32に記載のラミネート複合体。

34. 前記感圧接着剤が、約25℃より高いガラス転移温度を有しかつ親水性が約25%より高い水溶性ポリマー、および室温で液体であり、約80℃より高い沸点を有する可塑剤から構成される、請求項26に記載のラミネート複合体。

35. 前記ポリマーが、ポリ（ビニルピロリドン）、ポリ（ビニルアルコール）、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリ（エチレンオキシド）、ポリ（アクリル酸）、ポリアクリレート、スターチおよびスターチ誘導体、多糖類、カルボキシメチルセルロースナトリウム、キサンタンガム、カラヤガム、およびゼラチンまたはこれらの混合物からなる群から選択される、請求項34に記載のラミネート複合体。

36. 前記可塑剤が、グリセリン、ソルビトール、グリコール、ポリソルベート80、クエン酸トリエチル、クエン酸アセチルトリエチル、およびクエン酸トリブチルからなる群から選択される、請求項34に記載のラミネート複合体。

37. 前記接着剤層と前記活性物質含有層との間に第3のポリマー層をさらに含む、請求項26に記載のラミネート複合体。

38. 咽喉炎または咳を軽減するために長期間にわたって物質を投与する方法であって、水溶性感圧接着剤層を有するラミネート水溶性デバイスに該物質を溶解または分散する工程、および該デバイスを口腔の粘膜表面に固定する工程を包含する方法。

39. 前記物質が咽喉炎の痛みを軽減するための医薬である、請求項38に記載の方法。

40. 前記医薬が、ベンゾカイン、リドカイン、およびジクロニンからなる群から選択される、請求項39に記載の方法。
41. 前記物質が咳を軽減するための医薬である、請求項38に記載の方法。
42. 前記医薬が、デキストロメトルファンHBr、ノスカピン、リン酸コデイン、メントールからなる群から選択される、請求項41に記載の方法。
43. 咳を軽減するための医薬をさらに含む、請求項42に記載の方法。
44. 被験体の粘膜で覆われた体腔内に配置するためのデバイスであって、該デバイスが水溶性感圧粘膜接着剤組成物から作製される部分を含み、該水溶性感圧接着剤部分が該デバイスの基底部感圧接着表面を形成する表面を有する、デバイス。
45. 物質を前記被験体に送達するためのデバイスである、請求項44に記載のデバイス。
46. 前記デバイスが、該デバイスを配置した前記体腔内に物質を送達するように構築される、請求項45に記載の送達デバイス。
47. 前記デバイスが、該デバイスの基底部感圧接着表面が固定される粘膜表面を横切って物質を送達するように構築される、請求項45に記載の送達デバイス。
48. ラミネートデバイス構造であって、ここで前記水溶性感圧部分が前記デバイスの基底層を含む、請求項44に記載のデバイス。

49. 口腔内にミント芳香を長期間にわたって投与するためのラミネートデバイスであって、該デバイスが水溶性感圧粘膜接着ポリマー組成物を含む基底層、および水溶性ポリマー組成物およびミント香料を含む上部層を含む、デバイス。



## 【発明の詳細な説明】

### 水溶性感圧粘膜接着剤

#### 背景

#### 技術分野

本発明は、粘膜接着剤に関し、粘膜接着性デバイスに関する。さらに、そして詳細には、本発明は、粘膜表面、および粘膜内面(mucosal lining)を有する体腔(例えば、口腔または膣あるいは直腸)中に保持されるデバイスまたは人工装具の一部分を構成し得る種々の材料の両方に接着する組成物に関する。さらに、本発明は、粘膜内面を有する体腔(例えば、口腔のような)内で物質の制御放出に有用な粘膜接着性デバイスに関し、そしてより詳細には、口腔内でのデバイスの固定に適する接着剤を用いて提供されるこのようなデバイスに関する。さらに、そしてより詳細には、本発明は、人の息をさわやかにするために、呼吸フレッシュニング剤(breath-freshening agent)、および特にミント着香剤を、長時間にわたって人の口腔内に投与することに関する。さらに、本発明は、咽喉炎の痛みおよび咳の軽減のために、長時間にわたって人の口腔中に薬剤を投与することに関する。

#### 背景技術

多くの実質的な目的のために、粘膜に覆われた体腔(例えば、口腔、膣腔、または直腸腔)内にデバイスを固定することは有用であり得る。粘液質に覆われた体腔内に有用に配置され得るデバイスには、例えば、義歯人工装具、および医薬の制御放出のためのデバイスが挙げられる。

このような目的のための一つのアプローチにおいては、デバイスは、体腔の粘膜表面に接着剤により固定され得る。種々の生体接着剤が粘膜表面との接着性接触を確立する際の使用のために提案されている。

例えば、米国特許第4,713,243号は、医薬の制御放出における使用のための押し出し成形されたフィルムを記載する。これには、湿潤な粘液質表面に接着し得る、水溶性または膨潤可能なポリマーマトリックスが含まれ、このポリマーマト

リックスは、40～95%のヒドロキシプロピルセルロース、5～60%のポリ(エチ

レンオキシド)、任意に10%までの水不溶性ポリマー(エチルセルロース、プロピルセルロース、ポリエチレンまたはポリプロピレン)および処理を容易にするために導入される2~10%の可塑剤からつくられ、医薬を含有する。この組成物が、口腔内人工装具または他のデバイスに使用され得る材料に接着し得るとの開示も、それが感圧性であるとの開示も'243特許にはない。

口内で歯科人工装具を固定するための接着剤は、従来技術ではペーストまたはクリーム形態である。使用に際して煩雑で不便であり、そして一般には接着が弱いまたは長期間後には全く接着しない。

米国特許第4,529,748号は、粉末形態の歯科人工装具用接着剤を記載する。ここで、粒子はカルボキシメチルセルロース、ポリ(エチレンオキシド)、ポリ(アクリル酸)、およびカラヤガムからつくられる。一部の粒子は、唾液に徐々に溶解するセルロースまたはアクリレートポリマーフィルムでコートされる。

米国特許第4,948,580号は、軟膏の基剤中に分散させた(PVME/MA)のコポリマーおよびゼラチンを含む、抗菌剤の送達のための生体接着性組成物を記載する。

国際特許公開WO 91 16041号(1991年10月31日)は、舌下腔の輪郭に成型し得、そのことによってウェーハー内に含まれる医薬が舌下粘膜を通して吸収され得る薄いスターチのウェーハーの形態であり、舌下に保持される薬剤組成物を記載する。

従来、咽喉炎および咳の軽減のための処置用の医薬は、処置される人の口の中に保持されるロゼンジのような形態、あるいはうがい剤またはスプレー剤の形態で提供される。これらの送達形態は、一般的には、唾液中に医薬を流し出し、この唾液が後方へ食道へと向かって通過する際に口腔および咽喉の組織を浸すことによって働く。このような形態は、口腔内にほんの短期間だけ、一般的には、約10分間または20分間までの範囲の間だけ留まる。そして、それらは、長時間にわたる口腔内への医薬の送達を提供し得ない。これらの形態において、処置は、効果的であるためには短い時間間隔で再投与されなければならない。医薬がロゼンジから送達される速度は、使用者がそれをいかに活発に動かすか、すなわち、使用者がロゼンジをいかに活発に舐めるか、そして使用者がそれを歯で砕くかどうか

かに依存し得る。

さらに、使用者の口の中のロゼンジの存在が、不快感または気を散らす原因となり、そして話すことまたは液体の摂取を妨げ得る。口の中にロゼンジを保持すること、すなわち、それを飲み込むことまたは吐き出すことのいずれもを回避することは、継続的な努力を要求し、そしてうっかりとした損失が厄介であり得る。

米国特許第4, 927, 634号(1990年5月22日)は、塩酸ジクロニンおよびフェノールを、基剤となるビヒクル(例えば、ロゼンジ、ドロップ、またはトローチ)へ組み込むことを記載する。米国特許第4, 503, 070号(1985年3月5日)は、一般的な風邪の症状の持続期間を減少させるために、グルコン酸亜鉛を口腔粘膜にトローチまたはロゼンジの形態で投与することを記載する。

米国特許第4, 139, 627号(1979年2月13日)は、塩酸ジクロニンを含有するロゼンジを製造するプロセスにおいて薬学的に受容可能な酸を包含することを記載する；この酸は、プロセスの間の塩酸ジクロニンの分解を予防するための安定化剤として作用する。

ほとんど誰もが、少なくとも時折、息が悪臭であることがある。悪臭のする息は、例えば、強烈な臭気を有する食物または飲み物の消費あるいはタバコの使用により引き起こされ得、もしくは口内衛生の不良により引き起こされ得る。それは、疾患状態または代謝状態の徴候であり得、あるいはそれらから生じ得る。この状態は、一時的または慢性であり得、そして単にいくらか不快であるような軽度なものであり得、または通常の社会的交流を妨げるほど重篤であり得る。

悪臭のする息(特に状態が重篤な場合には、しばしば「口臭」と呼ばれる)は、非常に一般的な羞恥の源であるので、かなりの注意がそれを防止するかまたは覆い隠す試みに向けられている。いくつかの例において、この状態は、根底にある疾患または代謝異常の矯正、あるいは口内衛生の改善による以外は防ぎ得ない。口臭のうちのいくつかの例は、隠すことができない程、激しい。通常の悪臭のする息の多くの場合は、人の呼気に対して快適な香りを与える着香剤の、口および咽喉における使用によって隠し得る。多くの文化において、種々のミント着香剤が、一般的に息に対して許容される。

ミント着香剤のような着香剤は、従来、スプレー剤またはうがい剤の形態で口

に投与される。スプレー剤およびうがい剤では、ほんの一時的に隠すことしかできない。なぜなら、それらは、通常の唾液分泌によって急速に洗い流されるからである。

また従来、着香剤は、ロゼンジ、またはチューインガムで投与される。ロゼンジは、スプレー剤またはうがい剤よりいくらか長期間の投与を提供し得る。なぜなら、着香剤は、ロゼンジが唾液に溶解するにつれて、継続的に流れ出すからである。チューインガムもまた、いくらか長期間の投与を提供し得るが、着香剤は、かなり短い時間の後には効果的ではないような緩慢な速度で送達される。上記のように、人の口の中のロゼンジまたはチューインガムの存在が、不快感または気を散らす原因となり、そして話すことまたは液体の摂取を妨げ得る。他人のチューインガムにより気を散らされ得、また不快になり得る人もいる。そして、ある種の社会的状況では、チューインガムは許容されない。

#### 発明の要旨

本発明者らは、粘膜に覆われた体腔内でのデバイスの固定のために使用され得る水溶性感圧粘膜接着剤を見出した。本発明の水溶性感圧接着剤は、粘膜内面を有する体腔内(例えば、体腔内での粘膜表面上)に設置するためのデバイスの構築に使用され得る。本発明による水溶性感圧粘膜接着剤のいくつかはさらに、口の中に保持されるデバイス(例えば、歯科人工装具)の構築に従来用いられているポリマーのような種々の材料に接着する。

従って、本発明による粘膜接着性組成物は、体腔内で任意のデバイス(例えば、義歯床(dental plate))を固定するために使用され得る。口腔内での配置のためには、例えば、接着剤は、好ましくは、安全(「GRAS認定」)、または米国公式(national formulary)(「NF認定」)と認められ、従って口内使用または摂取に関して安全であるとして一般的にみなされる材料からつくられる。

本発明による感圧接着剤は十分に水溶性であり、従って、粘膜で覆われた体腔に存在する分泌物に十分に可溶である。従って、接着剤は、最終的には、配置された体腔内で完全に溶解し、そして溶解したものまたは分散したものは、体腔内

の液体分泌物で洗い流され、あるいは口腔内での使用の場合には、消化管を通

て行く。本発明による感圧接着剤は、粘膜またはポリマー表面との接触前に湿らせる必要はない。

接着剤はさらに、粘膜に覆われた体腔内での物質の制御送達のためのラミネートデバイスの構築に特に有用である。従って、本発明は、粘膜に覆われた体腔(例えば、口または咽喉、膣、あるいは直腸)の粘液質の表面に固定するに適する接着面、あるいは歯の表面または体腔内で使用され得る種々の形態の人工装具(例えば、義歯)の表面に固定するに適する接着面を有するデバイスを提供する。本発明によるデバイスは種々の構造で提供される。それぞれの構造は、種々のスケジュールのうちの1つに従って、1つのデバイスからの1種またはそれ以上の物質の制御送達を提供する。本発明による選択されたデバイスは、例えば、遅延開始送達、パルス状送達、および2種またはそれ以上の物質の連続する送達を提供し得る。

いくつかの構造において、接着剤は、それ自身が送達される物質のためのリザーバーとして働き、そして接着剤が溶解するにつれて体腔中に物質を放出する。ある構造においては、ラミネート構築物は、接着剤層に加えて少なくとも1つのポリマー層を包含する。このような構造はそれぞれ、所望の時間での送達計画に従って1種またはそれ以上の物質を放出する。種々の構造において、例えば、放出の開始を、デバイスの体腔内配置の後に遅らせ得る；あるいは、例えば、物質は、経時的に異なる速度で、または実質的に放出が生じない介在期間を伴うパルスで放出され得る；もしくは、例えば、2種またはそれ以上の物質が、実質的に放出が生じない介在期間を伴うかまたは伴わないで、連続して放出され得る。本発明によれば、放出のパターンは、1種またはそれ以上の物質を含有する層および、ある構造においては、この1種またはそれ以上の物質を含有しないかあるいはこれらすべての物質より少ない物質を含有する層の連続する配置により確立される。特定の層からの物質の放出速度は、主として、その層中の物質の濃度と共に、その層が体腔の液体環境中に溶解または分散する速度によって決定される。より基底部に位置する特定の層からの放出は、上に重なる1またはそれ以上の層

により遅延されられ、そしてこのような特定の層からの送達の遅延持続時間は、主として、上に重なる1またはそれ以上の層が分散するのに必要な時間によって

決定される。

特定の層が体腔内の液体環境に溶解するかまたは分散するかのいずれであつても、限定された程度で、物質は時間通りに(in time)この層から拡散的に外へ移動し得、そのため層内の物質の濃度は下がる。このような拡散的移動の結果、体腔中への物質の放出を生じ得、あるいはこの層が粘膜接着層である場合には、接触している粘膜表面を通して物質の経粘膜的な放出を生じ得る。あるいは、特定の層が、上に重なる層によって覆われている場合には、物質は上に重なる層の中へ、そしてこの層を通して拡散し得る。このような拡散的放出が望ましくない場合には、拡散的放出は、上に重なる層をこの物質に対して実質的に非透過性とすることによって制限され得、そのため上に重なった層からの放出は、上に重なる層が溶解または分散してしまうような時間まで閉塞される。適切な閉塞層は、例えば、添加物として、シリカゲルのような無機充填剤またはステアリン酸マグネシウムのような脂肪酸充填剤、あるいはパラフィンのようなワックスを含有する水溶性ポリマー組成物から構築され得る。長期の遅延開始のためには、例えば、徐々に溶解し、実質的に物質を透過しない最上層は、ヒドロキシプロピルセルロースのような疎水性材料から構築され得、それにより一時的な閉塞(少なくとも部分的な閉塞)効果を達成する。このような改変は、最上層のポリマー構成成分の変更により、または層自身の中への添加物の導入によりなし得る。

接着剤は粘膜接着性であり得、あるいはそれは歯の表面、または粘膜に覆われた体腔内に設置されるデバイスの構築に使用され得る(口腔内で歯科人工器具に一般に使用される、例えばポリ(メチルメタクリレート)のような種々の材料(例えば、ポリマー)に接着し得る。本発明によるいくつかの接着剤は粘膜接着性であり、そしてPMMAのようなポリマー表面に接着する。接着剤は湿潤可能な接着剤であり得、あるいはいくつかの例では、好ましくは感圧接着剤であり得る。

本発明のラミネートデバイスのいくつかの実施態様においては、全ての層は水溶性(または、例えば、消化可能)であり、故にそれらは体腔内で分泌される液体

に完全に溶解または分散する。このような実施態様において、接着剤層および1またはそれ以上のさらなるポリマー層は溶解し、そして1またはそれ以上の物質がデバイスから離れて拡散した時またはその後失われる。ポリマー層および接

着剤層にとって好ましい材料は、いくつかの適用に関しては、口内使用およびヒトによる摂取に関して十分に受容可能であるように、GRAS認定またはNF認定されている。

本発明者らは、咽喉炎または咳の軽減に有用な活性物質を水溶性感圧粘膜接着性デバイス内に含ませること、および粘膜接着性デバイスを口腔内の粘膜表面に適用することにより、この活性物質が長時間にわたって口腔内に送達され得ることをさらに見出した。

咽喉炎または咳の一時的な軽減のためのこのようなデバイスは、積層複合体であり得、これは、活性物質を含有するポリマー層、および活性物質を含有する層を、粘膜表面(例えば、口蓋、歯肉、または頬)に固定するために働く粘膜接着剤層を含む。これらの層の材料は水溶性であり、故に粘膜に覆われた体腔内に存在する分泌物に十分に可溶であるので、デバイスは最終的には口腔内で完全に溶解し、そして消化管に向けて流れる。活性物質を含有する層の材料は、口腔内で液体分泌物に溶解するので、活性物質は液体分泌物中に分散し、そして口腔じゅうに分配されそして咽喉に向けて流れる。

多くの適用において、粘膜に覆われた体腔への活性物質の送達は、望ましくは、長時間にわたって提供される。本発明者らは、口腔の液体分泌物中で徐々に溶解し、そして活性物質を含み得、そして1時間を超える長時間にわたってこの活性物質を送達するために、口腔内で適切な薄層に展開(deploy)され得る、ポリマー組成物を開発した。特定のデバイス構造に関して望ましい溶解速度は、材料の選択、および活性物質を含有するポリマー組成物における材料の比率の選択により選択され得る。一般的には、溶解速度は、活性物質を含有するポリマー層の厚さと共に、活性物質に関する送達時間の程度を決定する。

送達時間を通じての活性物質の送達速度は、活性物質を含有する層の中の活性物質の適切な量を選択すること、および適切なポリマー組成物を選択することに

より選択され得る。本発明によるポリマー組成物は、長時間にわたり活性物質を送達し得る。

好ましい水溶性接着剤は、特定の活性物質に対して透過性であり得る；すなわち、活性物質は、活性物質を含有するポリマー層が溶解するにつれて口腔中に放

出される一方で、この活性物質は、接着剤層中へおよび接着剤層を通して、次いで、接着剤層が固定される粘膜表面中へ、そしてこの表面を通して、拡散することにより移動する。デバイスの下粘膜への活性物質の送達を望まない場合には、この活性物質に対する透過性が乏しい別の水溶性層が、活性物質含有層と接着剤層との間に挟まれて配置され得、接着剤層中への活性物質の移動を実質的に防ぎ得る。

任意の種々の活性物質が、本発明に従って構築される送達デバイスを使用して送達され得る。咽喉炎痛の軽減のために、例えば、ベンゾカイン、リドカイン、ジクロニンなどのような物質（これらは店頭でシロップまたは錠剤の形態で入手可能）が使用され得る。咳の軽減のためには、例えば、デキストロメトルファンH Br、ノスカピン(noscpine)、リン酸コデイン、メントールなどのような物質が使用され得る。さらに、咽喉炎用薬剤および鎮咳剤は両方とも、単一の本発明によるデバイス内で組み合わせられてこのデバイスから放出され得る。

本発明は、長時間にわたる医薬の継続的な送達を提供し、従来の手段により提供され得る時間より長い時間（約1～4時間までの範囲の時間）咽喉炎痛の軽減を提供する。上部口蓋上のディスクの位置によって、正常な唾液の流れの間に飲み込む際に痛む部位のより近傍に医薬を位置させることが補助される。

本発明者らは、悪臭のする息を隠すのに適する着香剤（特にミント着香剤）が、この着香剤を適切な水溶性感圧粘膜接着性デバイス中に含ませること、および口腔内の粘膜表面にこの粘膜接着性デバイスを適用することによって、長時間にわたって口腔中に投与され得ることを見出した。

呼吸フレッシュニングデバイスは、ミント着香剤を含有する水溶性ポリマー層、および着香剤を含有する層を粘膜表面（例えば、口蓋、歯肉、または頬）に固定するように働く水溶性粘膜接着剤層を含む積層複合体であり得る。これらの層の



材料は水溶性であり、したがって粘膜に覆われた体腔中に存在する分泌物に十分可溶であるので、このデバイスは最終的には口腔内で完全に溶解し、溶解した材料は消化管へと流れる。着香剤を含有する層の材料は、口腔内で液体分泌物に溶解するので、この着香剤は液体分泌物中に分散し、そして口腔じゅうに分配される。

本発明者らは、口腔の液体分泌物内で徐々に溶解し、そして着香剤を含み得、

そして1時間を超える長時間にわたって着香剤を送達するために口腔内で適切な薄層に展開し得るポリマー組成物を開発した。特定のデバイス構造に関して望ましい溶解速度は、材料の選択、および着香剤含有ポリマー組成物における材料の比率の選択により選択され得る。一般的には、溶解速度は、着香剤含有ポリマー層の厚さと共に、着香剤に関する送達時間の程度を決定する。

送達時間を通じての着香剤の送達速度は、着香剤含有層中の着香剤の適切な量を選択することにより選択され得る。本発明によるポリマー組成物は、悪臭のする息の臭気を隠すに十分快適な香りを継続的に呼気に与えるに十分な高濃度で、長時間にわたって着香剤を送達し得る。

好ましい水溶性接着剤は、特定のミント着香剤成分に対して透過性であり得る；すなわち、特定のミント着香剤成分は、拡散によって接着剤層中へ、および接着剤層を通して、この接着剤層が固定されている粘膜表面へと移動する。いくつかのミント着香剤成分は粘膜に対して刺激性であり得、あるいはより高い量で存在する場合には、粘膜に対して不快な局所的な無感覚(しびれ)効果を引き起こし得るので、その下の粘膜へのこの着香剤の送達を回避することは望ましい。このことは、本発明によれば、この着香剤成分に対する透過性が乏しい別の水溶性層を、着香剤含有層と接着剤層との間に挟んで配置し、接着剤層中への着香剤成分の移動を実質的に防ぐことにより達成され得る。

任意の種々の着香剤が本発明に従って送達され得、そして下記に記載されるように、種々のミント着香剤のいずれもが特に望ましい。

本発明によるデバイスは、使用の間、口腔の表面に固定されたままなので、デバイスが適切な位置に保持されるようにする使用者による意識的な努力は必要な

い。そして、このデバイスが使用中に飲み込まれ得るか、または口から吐き出され得る可能性は減少する。デバイスは薄いプロフィールを有し、そして口腔の表面に滑らかに形状が従うので、それは機械的には不快の原因とはならず、そして話すことも食物または液体の摂取も妨げない。

#### 発明の開示

##### 水溶性感圧接着剤

1つの一般的な局面において、本発明の特徴は、水溶性ポリマーに相溶性の水

溶性可塑剤を添加することで室温で粘着性になる（すなわち感圧性になる）水溶性ポリマーを含む、水溶性感圧接着剤である。適切なポリマーは室温で固体（すなわち、ガラス転移温度  $T_g$ ）、または融点  $T_m$  が、約25℃より高く、より好ましくは約30℃より高く、そして約120℃より低く、より好ましくは約100℃より低い）であり；そして水の取り込みによって測定される親水性が約25%より高いことで特徴づけられる。適切な可塑剤は室温で液体であり、そして約80℃より高い沸点を有することで特徴づけられる。

適切なポリマーには、多糖類、例えばセルロースタイプ物質および天然ゴム、ポリペプチド、および水溶性合成ポリマーが含まれる。GRAS(米国食品医薬品局合格証)で承認されているそのような適切なポリマーの例には、とりわけ、ポリ(ビニルピロリドン)（「PVP」）、ポリ(ビニルアルコール)（「PVA」）、ヒドロキシプロピルセルロース（「HPC」）、ポリ(エチレンオキシド)（「PEO」）、ポリ(アクリル酸)（「PAA」）、Carbopol 934(B.F. Goodrich)のようなポリアクリレート、スターチおよびスターチ誘導体、多糖類、カルボキシメチルセルロースナトリウム（「Na-CMC」）、キサンタンガム、カラヤガム、およびゼラチンが含まれる。適切な可塑剤には、例として、そして特に口腔粘膜への接触および口腔内での他の使用のためには、グリセリン、ソルビトール、任意のグリコール、ポリソルベート80、クエン酸トリエチル、クエン酸アセチルトリエチル、およびクエン酸トリブチルが含まれる。

口腔粘膜接触および皮膚接触のためのある実施態様において、本発明の水溶性感圧接着剤は、ポリマーとしてPVP（約95～40重量%）および、必要に応じてHPC

(約50重量%まで) ; および可塑剤としてグリセリンを含む(約5~35重量%)。必要に応じて、任意の残余(約30重量%まで)は水で構成され得る。例として、このような組成物は口腔粘膜表面、およびポリ(メチルメタクリレート)(「PMMA」)タイプの口腔人工装具または他のデバイス、ならびにヒトの皮膚に、即時に(5秒未満で)接着する。

口腔粘膜接触および皮膚接触のための他の実施態様において、本発明の水溶性感圧接着剤は、ポリマーとしてHPC(約0~50重量%)および、必要に応じて(約50重量%までの)、PVP、PVA、PEO、スターチ、ポリスクロースまたは他の

多糖類、キサンタンガム、またはカラヤガムのうちの1種またはそれ以上; および可塑剤としてグリセリン(約11~60重量%、およびPVPまたはHPC含有接着剤組成物については好ましくは約30~50重量%)を含む。これらの処方において、HPCは好ましくは約60kと約1,000kとの間、より好ましくは約100kと約300kとの間の分子量を有する。

他の一般的な局面において、本発明の特徴は、水溶性ポリマーに相溶性の水溶性可塑剤を添加することで室温で粘着性になる(すなわち感圧性になる)水溶性ポリマーから作製される、水溶性感圧接着性フィルムである。

好ましい実施態様において、このフィルムの厚みは約5~20milの範囲であり、一般に義歯床のような歯の人工装具の粘膜表面に接触する部分に適合し、順応するような形状である。本発明の好ましい水溶性感圧接着性フィルムは極めて可撓性であり、従って、歯肉または口蓋のような曲面(contoured surface)に順応し、そして接着することが可能である。このようなフィルムは義歯の接着剤として使用され得、口腔粘膜表面および歯の人工装具に長期にわたって(典型的には約5時間より長く)接着し得る。このフィルムは、口腔粘膜を通過する物質の送達(頬の経粘膜パッチ)、または口腔自身への物質の送達のためのシステムの一部として使用され得る。

#### 粘膜に覆われた体腔内へ配置するための、水溶性感圧接着剤を有するデバイス

他の一般的な局面において、本発明の特徴は、粘膜に覆われた体腔内で1種またはそれ以上の物質を制御放出するための、デバイスを体腔内に固定する手段と

して接着剤層を有するラミネートデバイスである。

ある実施態様において粘膜接着剤層は水溶性であり、ある実施態様においては水溶性の湿潤可能な粘膜接着剤から構成され、そしてある実施態様においては水溶性感圧粘膜接着剤から構成され；ある実施態様においては、接着剤は、粘膜表面または粘膜で覆われた体腔内に配置されるためのデバイスを構成するために使用され得る種々の物質（例えばポリマー）に接着し；あるいは接着剤は粘膜接着性であり、そしてさらにこのような物質に接着する。好ましくは、水溶性感圧接着剤は、粘膜またはポリマー表面に接触させる前に湿らせる必要はない。例えば、口腔内に配置するためには、接着剤は好ましくは一般に安全と認められる（「GR

AS承認」）か、あるいは米国公式（「NF承認」）で認められる物質で作製され、それゆえ口への使用または摂取について安全である。

本発明の接着剤層において使用される好ましい水溶性感圧接着剤は、上記の「水溶性感圧接着剤」という項目で開示されているような本発明の接着剤であり、そしてさらに詳細には以下に記載される。従って、この水溶性感圧接着剤には、水溶性ポリマーに相溶性の水溶性可塑剤を添加することで室温で粘着性になる（すなわち感圧性になる）水溶性ポリマーが含まれる。

口腔粘膜接触についてのある実施態様においては、本発明の水溶性感圧接着剤は、ポリマーとしてPVP（約95～65重量%）および、必要に応じてHPC（約50重量%まで）；および可塑剤としてグリセリンを含む（約5～35重量%）。必要に応じて、任意の残余（約30重量%まで）は水で構成され得る。例として、このような組成物は口腔粘膜表面、およびポリ（メチルメタクリレート）（「PMMA」）タイプの口腔人工装具または他のデバイスに、良好に接着する。

口腔粘膜接触のための他の実施態様において、本発明の水溶性感圧接着剤は、ポリマーとしてHPC（約100～50重量%）および、必要に応じて（約50重量%までの）、PVP、PVA、PEO、スターチ、ポリスクロースまたは他の多糖類、キサンタンガム、またはカラヤガムのうちの1種またはそれ以上；および可塑剤としてグリセリン（約5～35重量%）を含む。これらの処方において、HPCは好ましくは

約60kと約1,000kとの間、より好ましくは約100kと約300kとの間の分子量を有する。この水溶性感圧接着剤層は、好ましくは約5～100mil厚のフィルムの形状をとり得る。本発明の好ましい水溶性感圧接着剤フィルムは極めて可撓性であり、従って、歯肉または口蓋のような曲表面に順応し、そして接着することが可能である。

好ましい実施態様においては、デバイスは、水溶性感厚接着剤層に加えて少なくとも1つの水溶性ポリマー層を含む。この水溶性ポリマー層は、冷水（約40℃未満）に溶解せず、そして水で水和される傾向がわずかであるか、あるいは全くない疎水性物質である。この物質はさらに温水に分散性であり得、そして湿潤時に非粘着性の表面特性を有する。適切なGRAS承認物質の例には、モノグリセリド、トリグリセリド、パラフィンのようなワックス、脂肪酸、脂肪アルコールおよび

これらの混合物が包含されるが、これらに限定されない。特定の実施態様においては、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC LF）を伴うソルビタンモノステアレート（SPAN 60）が有用である。

本発明のデバイス中の感圧接着剤層（およびある実施態様においては1つまたはそれ以上のポリマー層）は完全に水溶性であり、従って粘膜で覆われた体腔内に存在する分泌物に完全に溶解する。従って、感圧接着剤層および水溶性ポリマー層は、結局、デバイスが配置される体腔内で完全に溶解し、そして溶解した層の物質はその体腔内の液体分泌物によって流し出されるか、あるいは口腔内で使用される場合、消化管を通過する。

本発明によれば、接着剤はデバイスを体腔内に装着し、そして特定の層配置によって1種または複数の物質の放出を制御する。

#### 粘膜で覆われた体腔内での物質の制御放出のためのデバイス

さらなる一般的な局面において、本発明の特徴は、被験体の粘膜で覆われた体腔内に配置されるためのデバイスであり、このデバイスは水溶性感圧接着剤組成物で作製された部分を含む。水溶性感圧接着剤部分の面がデバイスの底面を形成し、この底面はデバイスを使用するときに体腔表面に固定される。

本発明のデバイスの接着表面を提供する接着剤組成物は感圧性である；すなわち、このデバイスの接着表面は、このデバイスを固定すべき体腔表面に接触させる前に湿らせる必要はない。

この接着剤組成物は完全に水溶性であり、従って粘膜で覆われた体腔内に存在する分泌物に完全に溶解する。従って、接着剤は、結局、デバイスが配置される体腔内で完全に溶解し、そしてその体腔内の液体分泌物によって流し出されるか、あるいは口腔内で使用される場合、消化管を通過する。例えば、口腔内に配置するためには、接着剤は好ましくは一般に安全であると認められる（「GRAS承認」）か、あるいは米国公式（「NF承認」）で認められる物質で作製され、それゆえ口への使用または摂取について安全である。

本発明の接着剤層において使用される好ましい水溶性感圧接着剤は、上記の「水溶性感圧接着剤」という項目で開示されているような本発明の接着剤であり、そしてさらに詳細には以下に記載される。従って、この水溶性感圧接着剤には、

水溶性ポリマーに相溶性の水溶性可塑剤を添加することで室温で粘着性になる（すなわち感圧性になる）水溶性ポリマーが含まれる。

ある実施態様において、このデバイスは、接着表面を体腔内の粘膜表面または体腔内で使用される人工装具の表面に接触させることによって体腔内に配置され、そしてこのような実施態様のためには、水溶性感圧接着剤組成物は好ましくは、ポリマーとしてPVP（約95～40重量%）および、必要に応じてHPC（約50重量%まで）；および可塑剤としてグリセリンを含む（約5～35重量%）。必要に応じて、任意の残余（約30重量%まで）は水で構成され得る。例として、このような組成物は粘膜表面、およびポリ（メチルメタクリレート）（「PMMA」）タイプの人工装具または他のデバイス表面に、即時に（5秒未満で）接着する。

他の実施態様において、本発明の水溶性感圧接着剤は、ポリマーとしてHPC（約0～50重量%）および、必要に応じて（約50重量%までの）、PVP、PVA、PEO、スターチ、ポリスクロースまたは他の多糖類、キサンタンガム、またはカラヤガムのうちの1種またはそれ以上；および可塑剤としてグリセリン（約11～60重量%、およびPVPまたはHPC含有接着剤組成物については好ましくは約30～50重量

%)を含む。これらの処方において、HPCは好ましくは約60 k と約1,000kとの間、より好ましくは約100kと約300kとの間の分子量を有する。ある実施態様において、このデバイスは1種またはそれ以上の物質を体腔内に、または粘膜を経て送達するためのデバイスである。典型的には、このデバイスはラミネート構造を有し、そして水溶性感圧接着剤部分がこのデバイスの基底層である。都合のよいことには、このようなデバイスの水溶性感圧接着剤部分は、上記のような接着剤組成物から作製されるフィルムとして構築される。好ましい実施態様において、このフィルムの厚みは約5〜20milの範囲であり、一般にこのデバイスを使用のために付着させることを意図する表面に適合し、順応するような形状である。本発明の好ましい水溶性感圧接着性フィルムは極めて可撓性であり、従って、歯肉または口蓋のような曲表面に順応し、そして接着することが可能である。

ある実施態様においては、このデバイスは体腔内に配置されたとき、このデバイスが固定されこのデバイスによって覆われた粘膜表面の領域に保護バリアを提供する。このバリアは、その下の粘膜表面を例えば、機械的擦傷あるいはびらん

から保護し得、あるいは、例えば、その下の粘膜表面を体腔環境の液体中のある物質から保護的に隔離する働きをなし得る。

デバイスが活性薬剤を送達するためのラミネートデバイスであり、そして接着剤層にラミネートした活性物質含有(active-containing)の上部層を含む場合、あるいはデバイスが保護バリアを提供し、そして接着剤層にラミネートした上部バリア層を含む場合、その上部層は、好ましくは、冷水（約40℃未満）に溶解せず、そして水で水和される傾向がわずかであるか、あるいは全くない疎水性ポリマー物質で構築される。この物質はさらに温水に分散性であり得、そして湿潤時に非粘着性の表面特性を有し得る。適切なGRAS承認物質の例には、モノグリセリド、トリグリセリド、パラフィンのようなワックス、脂肪酸、脂肪アルコールおよびこれらの混合物が包含されるが、これらに限定されない。

活性物質が口腔内で放出される速度は、少なくともある程度は、活性層のポリマーがインサイチュ(in situ)で溶解または分散する速度に依存し、これはさらに実質的には主要なポリマー成分の分子量に従って変化する：特定のポリマータ

イブにおいて、低分子量のものよりも高分子量のものの方がよりゆっくりと溶解または分散する。ある実施態様において、活性物質含有層はヒドロキシプロピルセルロースのようなポリマーを含み、そしてさらにグリセリンのような可塑剤を含有し得る。特定の実施態様において、可塑剤としてグリセリンを含む、分子量 80,000 のヒドロキシプロピルセルロース (HPC Klucel LF) が有用である。

#### 咽喉炎および咳を一時的に軽減するための長期持続性

##### 粘膜接着デバイス

さらに他の一般的な局面においては、本発明の特徴は、活性物質を口腔内に送達するための積層複合粘膜接着デバイスであり、水溶性ポリマーに分散または溶解された活性物質を含む活性物質含有層、および水溶性接着剤層を有する。

ある実施態様において、活性物質含有水溶性ポリマー層は、冷水（約 40℃ 未満）に溶解せず、そして水で水和される傾向がわずかであるか、あるいは全くない疎水性物質である。この物質はさらに温水に分散性であり得、そして湿潤時に非粘性の表面特性を有し得る。適切な GRAS 承認物質の例には、上記のモノグリセリド、トリグリセリド、パラフィンのようなワックス、脂肪酸、脂肪アルコール

ルおよびこれらの混合物が包含されるが、これらに限定されない。

また上記のように、活性物質が口腔内で放出される速度は、少なくともある程度は、活性層のポリマーがインサイチュで溶解または分散する速度に依存し、これはさらに実質的には主要なポリマー成分の分子量に従って変化する；所望の放出速度は、ポリマーまたはポリマーの組合せの選択によって特定され得る。

ある実施態様において、本発明の接着剤層において使用される接着剤は、上記の「水溶性感圧接着剤」という項目で開示されているような本発明の水溶性感圧接着剤であり、そしてさらに詳細には以下に記載される。従って、このような接着剤には、水溶性ポリマーに相溶性の水溶性可塑剤を添加することで室温で粘性になる（すなわち感圧性になる）水溶性ポリマーが含まれる。

例えば、脱臭剤あるいは付香剤または香味料 (flavorant) のような添加成分も、活性物質と共に、活性物質含有層が口腔内に分散するにつれ、送達され得る。このような添加成分には、例えば、アスパルテームのような甘味料、およびメン



トールのような呼吸フレッシュナー(breath freshener)が包含される。

他の一般的な局面において、本発明の特徴は、咽喉炎または咳を軽減する物質を長時間にわたって投与する方法である。この方法は、この物質を水溶性感圧接着剤層を有するラミネートされた水溶性デバイス中に溶解または分散させることを包含する。このデバイスは口腔の粘膜表面に固定される。

#### 呼吸フレッシュニング剤を投与するための長期持続性粘膜接着デバイス

さらに他の一般的な実施態様において、本発明の特徴は、長期間にわたって口腔内に着香剤(odrant)を投与するためのラミネート複合デバイスである。このデバイスは、水溶性感圧粘膜接着性ポリマーから構築される基底層；および着香剤含有水溶性ポリマー層を含む、少なくとも2つの層を有する。

ある実施態様において、基底部接着剤層は、粘膜接着性であり、そしてさらに、口腔粘膜表面または口腔内に配置するためのデバイスの構築に使用され得る種々の物質（例えばポリマー）に接着する。基底部接着剤層は好ましくは、粘膜またはポリマー表面に接触させる前に湿らせる必要のない水溶性感圧接着剤から構築される。接着剤は好ましくは一般に安全と認められる（「GRAS承認」）か、あるいは米国公式（「NF承認」）で認められる物質で作製され、それゆえ口への使用

または摂取について安全である。

本発明の接着剤層において使用される好ましい水溶性感圧接着剤は、上記の「水溶性感圧接着剤」という項目で開示されているような本発明の接着剤であり、そしてさらに詳細には以下に記載される。従って、このような接着剤には、水溶性ポリマーに相溶性の水溶性可塑剤を添加することで室温で粘着性になる（すなわち感圧性になる）水溶性ポリマーが含まれる。

ある実施態様において、着香剤含有層はヒドロキシプロピルセルロースのようなポリマーを含み、そして特定の実施態様においては、さらにグリセリンのような可塑剤を含み得る。口腔内での着香剤の放出速度は、上記の「粘膜で覆われた体腔内での物質の制御放出のためのデバイス」という項目で概論的に記載されているように、特定のポリマーまたはポリマーの組合せの選択によって特定され得

る。特定の実施態様において、分子量300,000のヒドロキシプロピルセルロース(HPC Klucel GF)が有用である。

この水溶性の着香剤含有層は、好ましくは約20〜30mil厚のフィルム形状をとり得る。HPCのような適切な溶解の遅いポリマーは、典型的には、口腔表面あるいは口腔または歯の人工装具の表面の不規則なカーブに順応するに十分なほど可撓性ではないので、これらの適用についてはフィルムのポリマーまたはポリマー混合物への可塑剤の添加が必要とされる。適切な可塑剤には、例えばグリセリンが挙げられ得る。

ある実施態様において、着香剤は植物性物質の精油、または精油の精製画分、または精油の主要な芳香成分の組合せである。好ましくは、着香剤はミント着香剤である。本発明者らは、驚くべきことに、香料として一般に使用される精油、特にウインターグリーン油、ペパーミント油、およびスベアミント油はそれ自体で可塑剤として効果的であることを発見した。従って、ミント着香剤を送達する呼吸フレッシュナーデバイスについては、着香剤含有層はポリマーおよびミント着香剤（および必要に応じて甘味料および保存料）から成り得、ミント着香剤以外にいかなる可塑剤も必要としない。

従って、本発明の他の局面において、本発明の特徴は口腔内にミント着香剤を長期間にわたって投与するためのラミネート複合デバイスであり、水溶性感圧粘

膜接着剤組成物から構築される基底層ならびにHPCのような水溶性ポリマーおよびミント油を含む上部層を含む。

本発明によれば、複合厚みが35milまたはそれ以下のデバイスから、着香剤の長期的な送達が得られ得る。本発明のデバイスは極めて可撓性であり、従って、歯肉または口蓋のような曲表面に順応し、そして接着することが可能である。本発明の呼吸フレッシュニングデバイスは、ペパーミントのようなミント着香剤を2時間またはそれ以上の長時間にわたって、単一のデバイスから連続的に送達し得、そしてさらにそれより長時間にわたってさえも呼吸のフレッシュニング効果を提供し得る。

好ましい実施態様の説明

本発明の好ましい実施態様をこれから説明する。図面の簡単な説明から始める。

#### 図面の簡単な説明

図 1 は、1 種またはそれ以上の物質を 2 つの異なる速度での送達を提供するように構成された、本発明のデバイスの断面の略図である。

図 2 は、1 種またはそれ以上の物質の遅延開始送達を提供するように構成された、本発明のデバイスの断面の略図である。

図 3 は、1 種またはそれ以上の物質の一連のパルス状送達を提供するように構成された、本発明のデバイスの断面の略図である。

図 4 は、1 種またはそれ以上の物質の遅延開始送達を提供するように構成され、デバイスの端部での物質の拡散を最少にした、本発明のデバイスの断面の略図である。

図 5 から 7 は、図 1 から 3 にそれぞれ示された設計によって構成された本発明のデバイスによって放出される活性物質の量を示す、概略的な仮想プロットである。

図 8 は、本発明の 2 層ラミネートデバイスの横断面の略図である。

図 9 は、本発明の 3 層ラミネートデバイスの横断面の略図である。

### 図 10 は、本発明の粘膜接着ディスクおよびSucrets®ロゼンジから水中への

ジクロニンHClの蓄積放出を示すデータのプロットである。

図 11 は、活性物質含有層において異なる分子量のポリマーを有する本発明の

粘膜接着ディスクから、蒸留水中へのベンゾカインの放出を比較するデータのプロットである。

図 12 は、本発明によるデバイスの他の実施態様を示す断面の略図である。

図 13 は、本発明によるデバイスの他の実施態様を示す断面の略図である。

図 14 は、PMMA表面における、本発明の乾燥および湿潤接着性フィルムの粘着特性と従来のフィルムの粘着特性とを比較するグラフである。

図 15 は、PMMA表面における、本発明の乾燥および湿潤接着性フィルムの接着

特性と従来のフィルムの接着特性とを比較するグラフである。

図16は、ミント着香剤の可塑化効果を示す、HPCフィルムの弾性率を比較するグラフである。

図17は、本発明の呼吸フレッシュニングデバイスおよび従来の市販の「プレ

スミント」(Certs®)からの経時的なメントール放出を比較するグラフである。

理解されるように、図面は正確な縮尺で作製されていない。そして特に、層の相対的な厚みを比例的に示すことは意図せず、そして種々の層の厚みは明確に提示するために誇張されている。

#### 発明を実施する態様

##### 水溶性感圧接着剤

1. PVPおよびグリセリンから作製される水溶性感圧接着剤の調製

最初にポリ(ビニルピロリドン) (「PVP」: Kollidon®, BASFから入手) および

グリセリンの溶液をイソプロピルアルコール (「IPA」) 中で以下の割合で調製した: 15重量部のPVP、6重量部のグリセリン、および79重量部のIPA。この溶液をポリエステル剥離ライナー上にコーティングし、そしてIPAを蒸発させるために15時間室温で乾燥した。得られた乾燥フィルムは、感圧性および水溶性の両方であった。

XT.RA Dimensionソフトウェアパッケージ (Stable Micro Systems, Ltd.) と一緒にTA.XT2 Texture Analyzer (Texture Technologies Corp.) を用いて粘着性の測定を次のように行った。剥離ライナー上のフィルムの試料をブロックに載せ、そしてプローブをフィルムの接着表面に対して一定のスピードで移動させ、

一定の貫入深さまでフィルムをゆがめ、ここでプローブを一定時間の間とどめた。次いでこのプローブを、一定スピードでフィルムから離し、そしてフィルム表面からプローブを脱着するのに必要なピークの力を、粘着性の尺度として測定した。

上記のように調製された、5 mil厚を有するPVP-グリセリンフィルムの試料の

測定された粘着性は、直径0.80cmのプロープ、0.1mmの貫入深さ、1.0mm/秒の貫入速度、10秒の滞在時間(dwell time)、および5.0mm/秒の離脱速度を用いて、1820g/cm<sup>2</sup>であった。経皮デバイスに用いられる接着剤のための典型的な接着性の値は、例えば、約1000~2000g/cm<sup>2</sup>である。

水溶性の測定は、フィルムの試料を21℃の水に浸漬し、水を攪拌し、そしてフィルムが見掛け上完全に溶解するのに必要な時間を測定することによって行われた。

上記のように調製され、そして5mil厚を有するPVP-グリセリンフィルムの試料の合計測定溶解時間は、約10分であった。

2. HPC、PVPおよびグリセリンから作製される水溶性感圧接着剤組成物の調製  
ヒドロキシプロピルセルロース(「HPC」)、PVPおよびグリセリンを、4重量部のHPC、2重量部のPVP、および2重量部のグリセリンの割合で、最初にブレンドした。得られた混合物を、加熱したCarver実験室プレスにて200°Fでプレスして、約35milの厚さにした。得られたフィルムは、室温で、可撓性、半透明、かつ粘着性であった。

### 3. 歯科用人工装具接着性フィルム

上記のように作製される水溶性感圧接着性フィルムは、口蓋に対して適合する義歯床の部分のように、口の粘膜表面にぴったりと適合する歯科用人工装具の部分に一致する形状にダイカットされ得る。この成型フィルム部分はパッケージドライ(packaged dry)され得る。使用のために、乾燥フィルムを、接着するように歯科用人工装具の適切な表面に押しつける。次いで、貼り付けた接着剤を有する歯科用人工装具を、口の中の正確な位置に挿入し、そして接着が達成されるまで粘膜表面に対して押しつける。

以下の実施例は、本発明を説明することを意図し、本発明を限定しない。

## 実施例 I

### 呼吸フレッシュニングデバイス

香料を口腔に放出し得る溶解性粘膜接着性デバイスを、以下のように構築した：15.4gのポリビニルピロリドンPVP (K90) および6.0gのグリセリンを80gのイ

ソプロパノール（IPA）に溶解することにより、溶液を作製した。得られた溶液を、ポリエステル剥離ライナー上に30milの厚さでコーティングし、そして室温で15時間乾燥した。得られた乾燥フィルムは、室温で粘着性であり、そして約5 milの最終厚を有した。43gのIPA、42gの水、15gのHPC EF、2.5gのペパーミント油、およびアスパルテームを含有するNutrasweet™ブランド甘味料3.0gを含む第2溶液を、すべての成分が完全に溶解するまで混合することによって調製した。次いでこの溶液を、ポリエステル剥離ライナーに50milの厚さでコーティングした。このフィルムを、約5 milの最終厚まで室温で15時間乾燥した。

2つの乾燥フィルムを共にラミネートした。直径約1.2cmを有するディスクをラミネートからカットした。このディスクを、3人のボランティアの上部口蓋に1つのディスクを接着することによってインピボで試験した。このディスクは粘膜表面に良好に接着し、そして唾液によって水和すると、味覚でわかるように、ペパーミント油およびアスパルテームをすぐに放出し始めた。口の中での溶解の合計時間は約10分であり、その間、気持ち良く、さわやかなミント風味が得られた。

#### 粘膜で覆われた体腔に装着するための水溶性感圧接着剤を有するデバイス

##### 1. 水溶性感圧接着層

本発明のデバイスの好ましい水溶性感圧接着層は、デバイスが機能する下地 (foundation) を提供する。典型的な水溶性感圧接着剤および接着層に使用するのに適したフィルムを作製するためのプロトコルを、最初に実施例によって説明する。

- a. PVPおよびグリセリンから作製される水溶性感圧接着剤組成物の調製

## ポリ(ビニルピロリドン)（「PVP」：Kollidon®、BASFから入手）およびグリセ

リンの溶液を、最初に、イソプロピルアルコール（「IPA」）中で以下の割合で調製した：15重量部のPVP、6重量部のグリセリン、および79重量部のIPA。この溶液をポリエステル剥離ライナー上にコーティングし、そしてIPAを蒸発させる

ために15時間室温で乾燥した。得られた乾燥フィルムは、感圧性および水溶性の

両方であった。

XT.RA Dimensionソフトウェアパッケージ (Stable Micro Systems, Ltd.) と一緒にTA.XT2 Texture Analyzer (Texture Technologies Corp.) を用いて粘着性の測定を次のように行った。フィルムの試料を最初にブロックに載せ、そしてプローブをフィルムの接着表面に対して一定のスピードで移動させ、一定の貫入深さまでフィルムをゆがめ、ここでプローブを一定時間の間とどめた。次いでこのプローブを、一定スピードでフィルムから離し、そしてフィルム表面からプローブを脱着するのに必要なピークの力を、粘着性の尺度として測定した。

上記のように調製されそして5mil厚を有するPVP-グリセリンフィルムの試料の測定された粘着性は、直径0.80cmのプローブ、0.1mmの貫入深さ、1.0mm/秒の貫入速度、10秒の滞在時間、および5.0mm/秒の離脱速度を用いて、 $1820\text{g}/\text{cm}^2$ であった。経皮デバイスに用いられる接着剤のための典型的な接着性の値は、例えば、 $1000\sim 2000\text{g}/\text{cm}^2$ である。

水溶性の測定は、フィルムの試料を $21^\circ\text{C}$ の水に浸漬し、水を攪拌し、そしてフィルムが見掛け上完全に溶解するのに必要な時間を測定することによって行われた。

上記のように調製されそして5mil厚を有するPVP-グリセリンフィルムの試料の合計測定溶解時間は、約10分であった。

b. HPC、PVPおよびグリセリンから作製される水溶性感圧接着剤組成物の調製  
ヒドロキシプロピルセルロース (「HPC」)、PVPおよびグリセリンを、4重量部のHPC、2重量部のPVP、および2重量部のグリセリンの割合で最初にブレンドした。得られた混合物を、加熱したCarver実験室プレスにて $200^\circ\text{F}$ でプレスして、約35milの厚さにした。得られたフィルムは、室温で、可撓性、半透明、かつ粘着性であった。

## 2. デバイスの構成

a. 2つの物質を含有する層を有するデバイス：

図1を参照すると、粘膜表面Mへの接着に使用される基底接着層12および上部ポリマー層14を有するデバイス10 (送達される1種または複数の物質は両層に含

まれる)が実施例として示されている。上部層が体腔の液体(例えば、唾液および口の中の摂取液体)により濡らされるにつれ、上部層が最初に溶解し始め、そしてその溶解は基底層が溶解し始めるときに実質的に完了する。異なる物質が各層に含まれる場合には、物質は、連続的に放出される。2つの層は、異なる溶解速度または膨潤速度を有するように作製され得、その結果、基底接着層中の1種または複数の物質についてはある放出速度、そして上部ポリマー層中の1種または複数の物質については別の放出速度を生じる。例えば、上部層の溶解速度が下部層より遅い場合は、生じる放出様式は、上部層中の物質の遅い放出に続いて、基底層中の物質の比較的速い放出となる。あるいは、2つの層はほぼ同じ拡散速度を有し得るが、異なる濃度で物質を配合する(loaded)と、より高濃度で存在する物質を有する層からより高い速度の送達が生じ得る。

図5は、図1の計画で作製されたデバイスからの、時間に対する活性物質の放出のおおまかな概略プロットを示す。理解されるように、異なる速度は線形である必要はなく、速度の間の変化は示されているような急である必要もない。

このような構成は、口に使用する呼吸フレッシュナーに有用であり得、例としては、基底層は比較的遅い拡散速度を有し得るそして抗菌剤が配合され得、一方上部層は比較的速い拡散速度を有し得るそして香味料または付香剤が配合され得る。このようなものは、口に装着した後に香味料または付香剤を速く放出し、その後、抗菌剤を遅く放出し得る。または、両方の層に抗菌剤が配合され得、その結果、早期に一気に放出されその後より持続的な送達で放出される。

この構成の1つの実施態様において、基底層は、例えば、HPCまたはPAAのような、湿潤で粘着性になるポリマーから作製される。

この構成の改変において、上記の2つの層は、水溶性感圧接着剤である基底層を備える3層デバイスの、それぞれ、中間層および上部層を構成し得る。その結果、体腔内に置く前にこのデバイスを湿らせる必要がない。上記のように、このような接着層のための適切な組成物は、ポリマーとしてPVP(95~65重量%)および可塑剤としてグリセリン(5~35重量%)を含む。

b. 遅延開始送達を提供するデバイス:

ここで図2を参照すると、粘膜表面Mへの接着に使用される基底接着層22、物



質を含有する中間水溶性層26、および物質を含有せず体腔の液体環境で比較的遅く溶解する上部層28を有するデバイス20が示される。図1に示されるデバイスの場合、接着層は水溶性接着剤であり、湿らせると粘着性になる粘着接着剤であり得る。より好ましくは、基底接着層は、上述のような水溶性感圧接着剤であり；そしてある実施態様では、中間層はなく、そして送達すべき物質が接着層中に配合される。しかし、配合率が高い（例えば、25重量%以上）ために接着層の接着剤容量を損なう場合には、中間層に配合した送達される物質を有するシステムが好適であり得る。

図6は、図2の計画で作製されるデバイスからの、時間に対する放出される活性物質の量のおおまかなプロットを示す。ここで、速度は、図5のように線形である必要はなく、開始は示されるように急である必要もない。

このような遅延開始放出の構成は、例として、眠るために床につく前に口に据え付けられ得る呼吸フレッシュナーに有用であり得、そして数時間後に放出を提供するので、その結果、目覚めの際に呼吸がフレッシュであり得る。

#### c. パルス状送達を提供するデバイス：

より複雑な放出パターンが、いくつかの層を用いて達成され得る。この場合、図3の実施例により示されるように、交互の層が活性物質を含み得る。デバイス32の基底接着層34は、湿潤可能な接着層として、または水溶性感圧接着剤としてのいずれかで、図1および2のデバイスのように作製され得る。湿潤可能な接着剤は、安定性が大きいという理由のために好適であり得る。基底層34は、デバイスが用いられそして送達される物質を含む場合に、粘膜表面Mに接着する。層36、38は、送達される物質を含むが、一方、交互層35、37は、物質を含有しないゆっくり溶解する層である。

図7は、図3の計画で作製されるデバイスからの、時間に対する放出される活性物質の量のおおまかなプロットを示す。ここでも、図5および6のように、各送達相についての速度は線形である必要はなく、開始は示されるように急である必要もない。

このような構成は、例えば、食後の口の呼吸フレッシュナーに有用であり得、食後の時間に相当する間隔で香味料または付香剤または脱臭剤を放出し、食事中

または他の時間には放出しない。

このような構成は、他の実施例で挙げられているように、連続的に投与される場合に毒性であり得る活性物質のパルス状送達に有用であり得る。このような活性物質には、実施例によれば、塩化セチルピリジニウム（「CPC」）のような抗菌剤が包含され；パルス放出は、毒性が増加する心配なしに十分な抗菌保護を与え得る。

#### d. 周辺放出が抑制されたデバイス

上記のデバイスのいずれかにおいて、上部表面からの溶解と同様に、デバイスの端部または縁での溶解により、端部が曝されている層内の1種または複数の物質の放出が生じることが予期され得る。所望の特定パターンが失われることが、特に、図2のように、遅延開始が所望される場合、または図3のように、パルス状放出が所望される場合に生じ得る。縁からの損失を最小にするために、例として、縁に接着剤を有する遅延開始放出デバイスを示す。図4に示されるような、周囲接着剤が提供され得る。デバイス40は、送達される1種または複数の物質を含有する湿潤可能な粘膜接着剤層44（使用時に粘膜表面Mに接着する）を含み、そしてこの粘膜接着剤層に、水溶性感圧接着剤層46が重ねられる。この水溶性感圧接着剤層の端部は、すべての側面において粘膜接着剤層44の端部を越えて拡がり、そしてそこで粘膜表面に接着し、水溶性感圧接着剤層が溶解するまで粘膜接着剤層44の端部から物質が漏れるのを防ぐシールを形成する。水溶性感圧接着剤層は、次に、物質を含有しないゆっくり溶解する層48により覆われる。ゆっくり溶解する層48は、水溶性感圧接着剤が溶解し始める前の遅延を提供し、物質含有粘膜接着剤層の上部表面が曝されるまで物質の放出もまた防ぐ。

口腔内で送達され得る物質の例としては、以下が包含される：ペパーミント油のような付香剤および他の香味料、例えば臭気予防抗菌性CPCのような脱臭剤、クロルヘキシジンのような抗菌剤、ヘキシルレゾルシン／フェノール誘導体／メタノールのような咽喉炎用医薬、塩酸デキストラトモルファン(Dextrathomorphan Hydrochloride)のような鎮咳剤、口の乾燥を防ぐ薬剤、鼻炎を処置するためのベンゾカインなど。

### 3. 特定のデバイス

#### 実施例II

##### 水溶性感圧接着剤層を有する2層デバイス

本発明の2層デバイスを以下のプロトコルにより作製した。最初に各層に必要な成分（ポリマー、添加物など）を適切な溶媒に溶解または分散した。上部層のための1つのプロトタイプのカスト用溶液は、41部のイソプロピルアルコール（「IPA」）、40部の水、14部のヒドロキシプロピルセルロース（「HPC」）EF（MW~80,000）、2.4部のペパーミント油、および2.8部のアスパルテムからなっていた。基底層のためのカスト用溶液は、79部のIPA、15部のポリ（ビニルピロリドン）（「PVP」）（Kollindon 90）、および6部のグリセリンからなっていた。これら2つのカスト用溶液をポリエステル剥離ライナーにコーティングして、上部層について50milおよび基底層について25milの所望の厚さで、層を形成するための基層を作製した。次いでこの層を、フードの中で室温で一晩（少なくとも15時間）それぞれの剥離ライナー上で乾燥させた。次いで、乾燥フィルムを一緒に注意深く手でラミネートして、放出する物質を含有する非粘着性の上部層と隣接した粘着性の溶解性の感圧接着剤基底層とからなる2層システムを作製した。

あるいは、感圧接着剤デバイスの製造は、各層の成分のブレンドをスリットダイに通し押し出して薄膜を形成することによって行われ得る。次いで、上部および基底フィルムを、粘着層を剥離ライナーによりローラーとの接触から保護しながら、一緒にローラーに通してラミネートし得る。

あるいは、送達される物質（例えば、ペパーミント油あるいは他のプリント可能な1種または複数の物質）は、本明細書中において参考として援用する、Mirandaらの米国特許第4,915,950号に記載されているように、押し出された純粋な(pure)HPC EFまたは他の同様な押し出しフィルム上にプリントされ得る。

#### 実施例III

湿潤可能な粘膜接着層を有し、そして2つの異なる速度で送達することが可能な2層デバイス

本発明の別の2層デバイスを以下のように作製した。最初にHPC HFおよびCPC

を以下の割合でIPAに同時に溶解して上部層を作製した：10部のHPC EF、0.135部のCPC、および90部のIPA。次いで、この溶液をポリエステル剥離ライナーに15milの厚さでコーティングし、そして一晩（少なくとも15時間）室温で乾燥させた。このフィルムは、1.5milの乾燥厚を有する上部層を形成した。最初にHPC EF、CPC、およびIPAを以下の割合で同時に溶解して基底層を作製した：2部のHPC HF、0.0054部のCPC、および98部のIPA。次いで、この溶液をポリエステル剥離ライナーに50milの厚さでコーティングし、そして70℃で6時間オープンで乾燥した。次いで、この乾燥フィルムを回収し、そしてすり鉢および乳棒を用いてきめの粗い粉末にまですりつぶした。次いで、この粉末を加熱したCarver実験室プレスでプレスして、約2milの厚さを有するフィルムを形成した。次いで上部（EF）および基底（HF）フィルムを一緒にラミネートし、そして加熱した（275° F）Carverプレス中で圧縮することによって結合させた。

#### 実施例IV

##### パルス状放出を提供する多層デバイス

多層デバイスを、最初にポリ（ビニルピロリドン）（「PVP」）（K90）、グリセリン、メチレンブルー、およびIPAを以下の割合で同時に溶解することによって作製した：7.2部のPVP（90）、2.8部のグリセリン、90部のIPA、および0.030部のメチレンブルー。この溶液を、湿潤状態で約25milの厚さでポリエステル剥離ライナーにコーティングし、次いで室温で15時間乾燥した。得られた乾燥フィルムは、活性な層状物質を構成した。第2フィルムを、加熱したCarverプレスをを用いて、HPC EF粉末を約4milの厚さにまでプレスすることによって調製した。

次いで、PVP／グリセリン／メチレンブルーフィルムおよびHPC EFフィルムを交互に配置して、3層が送達される物質を含有しそして3層が送達される物質を含有しない、6層のラミネートを作製した。このPVP／グリセリン／メチレンブルー層は、ラミネート複合体を結合する接着剤としての役目を果たし、そして溶解したときに各層から放出される物質（本例示の実施例では、メチレンブルー）のリザーバーとしての役割を果たした。HPC EF層は、放出の間の期間を与えて、パルス状放出プロファイルを提供した。

## 実施例V

### 遅延開始デバイス

遅延開始デバイスを、最初にヒドロキシプロピルセルロース (HPC LF) およびソルビタンモノステアレート (SPAN 60) を1:1の重量比の乾燥粉末としてブレンドすることによって作製した。このブレンドを、加熱したCarverプレスを用いて200° Fで15milの厚さにプレスした。得られたポリマーフィルムは可撓性であり、ろう状で、疎水性表面を有していた。

接着性フィルムを以下の成分をブレンドして作製した：

HPC MF	1.0 g
Kollidon PVP (K90)	2.0 g
グリセリン	2.0 g

室温でブレンドした後、得られた混合物を、加熱したCarverプレスを用いて200° Fで10milの厚さにプレスした。この接着層を用いて、上記の実施例IIの25分の呼吸ディスク (25min. breath disc) の最上層にHPC LF：SPAN 60フィルムを接着した。

夜に眠る直前に上部口蓋にディスクを接着することにより、多層ディスクを一晚試験した。最初およびその後の実際に眠り込む前の数分間はミントの風味は目立たなかった。しかし、約5.5時間後、このディスクは、装着者を刺激しそして起こすのに十分に強く口の中にペパーミント油を一気に放出した。

### 粘膜で覆われた体腔内における物質の制御放出のためのデバイス

任意の構成の、および被検体の体腔内に設置する場合に意図されるいかなる使用のための、種々のデバイスのいずれもが請求の範囲内にある。本発明を以下に説明するが単に例示であり、実施例は出願者らの当該分野への寄与の範囲を限定しようとするものではなく、そしてデバイスの他のタイプおよび他の配置は、本発明の範囲内にある。

## 実施例VI

### 抗菌剤送達のためのラミネート複合体デバイス

体腔内に活性物質の送達を提供するために体腔の粘膜表面に固定され得る本発

明によるデバイスの例として、図12は、基底の水溶性感圧接着剤層72、および

活性物質78を含有する上のポリマー層74を有するデバイスを70で一般に示す。本デバイスは、接着表面によって剥離ライナー76に脱離可能に固定されていることが示されている。

接着層は以下の通り構築され得る。HPCポリマーを、可塑剤としてのグリセロール、食品着色料、および保存剤(BHA)と共にポリビニルピロリドン(「PVP」)ポリマーと完全に混合し、そして得られた混合物を厚さ5milに成形および加圧する。この特定の実施例については、以下の割合で成分を混合した。

<b>PVP (K90)</b>	<b>47.0 %</b>
<b>グリセリン</b>	<b>37.0</b>
<b>Klucel HPC GF</b>	<b>16.0</b>
<b>FD &amp; C #40</b>	<b>0.024</b>
<b>BHA</b>	<b>0.0020</b>

次に、この得られた接着性フィルムを下記の活性物質を含むフィルムにラミネートして厚さ30milの2層ラミネート複合体を形成した。次に直径1/2インチを有するディスクを2層ラミネート複合体からダイカットした。

上記の通りに形成された、直径1/2インチおよび厚さ30milのディスクは、重量約100ミリグラムの活性物質含有層を有する。

活性物質含有層は、以下の通り構築され得る。溶媒として85グラムのエチルアルコールを用い、13.5グラムのヒドロキシプロピルセルロース(HPC EF)を1.5gのCPCと共に攪拌することによって溶解した。混合物を一様になるまでブレンドし、この時点でこの濃厚な液体をフィルムとして剥離ライナー上にキャストし、そしてフード内に一晚放置して溶媒を蒸発させ、乾燥フィルムを形成した。加熱したCarverプレスを用いて乾燥フィルムをプレスし、25milの厚さの活性物質含有層を成形した。

本実施例に記載のデバイスの接着表面の接着の粘着性および作用(work)を、接着特性の目安として、以下の3つの試料について測定した。

試料 1 ピーク : -0.561 kg; 面積 : -0.0177 kg  
試料 2 ピーク : -0.420 kg; 面積 : -0.0097 kg  
試料 3 ピーク : -1.306 kg; 面積 : -0.0352 kg

#### 実施例VII

##### 保護バリアデバイス

さらに、下の粘膜表面に対する保護バリアを提供するために体腔の粘膜表面に固定され得る本発明によるデバイスの例として、図13は、基底の水溶性感圧接着剤層82、および比較的耐摩擦性の水溶性ポリマーで構築される上に重ねられた保護層84を有するデバイスを80で一般に示す。本デバイスは、接着表面によって剥離ライナ-86に脱離可能に固定されていることが示されている。

本実施例において、接着剤層は一般には上記の通り、そして詳細には例えば実施例VIの接着剤層について記載の通りの組成を有し得、そして構築され得る。

上に重ねられた保護層は、例えば体腔への送達のための活性物質含有層に適切であるように水溶性ポリマーから構築され得、そして保護層は、一般にそして詳細に上記の通り構築され得る。特に適切なポリマーとしては、例えばHPC HF、ポリビニルアルコール(「PVA」)、およびヒドロキシメチルセルロースが挙げられる。

本実施例に従って作成されるデバイスは、例えば粘膜表面に対する損傷の領域(例えば、擦傷した、または切れた頬または口唇の領域)に対する一時的な被覆として使用し得る。または本デバイスは、例えば、歯科矯正デバイスによって擦傷を受けやすい口部組織の領域に対する擦傷保護物を提供し得る。

##### 咽喉炎および咳の一時的軽減のための長期持続性粘膜接着デバイス

###### 1. デバイスの構築

###### 咽喉炎医薬を包含するための粘膜接着ディスクの調製

本発明による医薬含有粘膜接着性ラミネートディスクは、一般に以下の通り接着性フィルムと活性物質含有ポリマーフィルムとを形成し、そして次に、ラミネートすることにより作成され得る。

a. 接着剤層。水溶性接着剤層は、以下の一般的プロトコールに従って、粘

着ポリマーフィルムから形成され得る。まず、1種または複数のポリマーおよび可塑剤を、必要な場合にはエチルアルコールのような適切な溶媒を用いて、完全に混合する。溶媒を用いる場合には、得られた混合物を次に剥離ライナー上に

コートし、そして溶媒を蒸発させて乾燥フィルムを生成する。次に乾燥フィルム試料を回収し、そして所望の最終フィルム厚にプレスする。溶媒を使用しない場合には、混合物を所望の厚さのフィルムにプレスし得る。

b. 活性物質含有層。まず、ポリマー、および1種またはそれ以上の所望の活性薬剤、ならびに1種またはそれ以上の所望の香味料を、適切な溶媒中で例えば攪拌によって溶解する。次に得られた濃厚な液体を、例えば剥離ライナー上へのキャストによって薄い(湿潤)フィルムに形成し、そして次に溶媒を蒸発させて乾燥フィルムとする。次に乾燥フィルムを所望の厚さにプレスし、そして上記の通り調製された接着剤層上へ、例えばプレスすることによって、固定する。

ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)は、活性物質含有層の構築に特に適したポリマーであり得る。HPCは、口腔の液体のような水性液体に完全に溶解し、そして選択された範囲の分子量内では、HPCは、口腔内で十分にゆっくりと溶解(または分散)して、長期間にわたって活性物質の実質的な継続的送達を提供する。HPCは可撓性であり、そのため口腔内の不規則に湾曲した表面に対して良好に順応する。湿った場合にもHPCは粘着性ではなく、そして口内で心地良い質感を有する。従って使用者にとって快適で、そして違和感がない。HPCは種々の活性物質と良好にブレンドする。

グリセロールは可塑剤として活性物質含有層に添加され得るが、さらに(またはあるいは)、添加されなければ用いられた配合濃度で生じ得るいくつかの活性物質(例えばメントール)の結晶化を阻害するように働き得る。

c. 次にラミネートデバイスを、ラミネートフィルムから例えばダイカットにより切り出し、所望のサイズおよび形状とする。典型的には、円形または楕円形の形状が好ましい。このデバイスは接着面に固定された剥離ライナー上で保存され得、そして使用者が必要とする時にライナーから取りはずされ得る。

本発明によるラミネートデバイスは、例えば図8の横断面図に示されるような



、接着剤層および活性物質含有層を有する2層ラミネートであり得る。または、本デバイスは、例えば図9の横断面図に示されるような、接着剤層と活性物質含有層との間に介在する、活性物質を透過し難い第3の水溶性層を有する3層ラミネートであり得る。この層は、例えば、ポリ酢酸ビニル(「PVAc」)またはエチルセ

ルロース、または例えばRohmから市販されているポリメタクリルコポリマーのEudragitファミリー(例えばEudragit S100、L100、E100、L100-55)の1つなどのような材料から作成され得る。Eudragitポリメタクリルコポリマーは、種々のpHで様々な可溶性であることで特徴づけられる。Eudragit S100は、正常なヒト唾液中の典型的なpHで適切に低い溶解度を有する。介在する第3の層は、所望の場合、例えばグリセリンのような可塑剤を例えば約20%までの量で添加することによりさらに可撓性となる。

ここで、図8に言及すると、2層ラミネートデバイス50は、接着剤層56上にラミネートされた、活性物質54を含有するポリマー層52を包含する。本デバイスは、剥離ライナー58に脱離可能に固定されていることが示されている。

図9に言及すると、3層ラミネートデバイス60は、接着剤層66上にラミネートされた、活性物質64を含有するポリマー層62との間にラミネートされた、第3のポリマー層72(活性物質を透過し難い)を包含する。本デバイスは、剥離ライナー68に対して脱離可能に固定されていることが示されている。

## 2. デバイスの使用

咽喉炎または咳を軽減する必要がある生じた時に、使用者は簡単にラミネートデバイスを剥離ライナーからはがし、そしてそれを口腔内の表面に固定する。口蓋の粘膜表面にデバイスを固定するのが好ましく、これによって口および咽喉の後部への活性物質の直接流入が供給される。

以下の実施例は例示のみを意図するものであって、そして本発明の範囲を限定する意図はない。

### 実施例VIII

#### シネオール送達のためのディスク

活性物質を含有する層を以下の通り構築した。80グラムのエチルアルコールを溶媒として用い、以下の材料を掲載順に攪拌によって溶解した：

グリセリン	1.0	グラム
シネオール	1.0	グラム
アスパルテーム	0.3	グラム
メントール	1.7	グラム
HPC Klucel LF	16	グラム

混合物を一様になるまでブレンドし、この時点で濃厚な液体を剥離ライナー上に、湿润時に厚さ50milにコートして、そしてフード内に一晚放置して溶媒を蒸発させ、乾燥フィルムを形成した。200° Fで、20,000p. s. i. の下で1～2分間、Carverプレスを用いて乾燥フィルムをプレスし、25milの厚さの活性物質含有層を成形した。

以下の通り接着剤層を構築した。HPCポリマーを、可塑剤としてのグリセロール、食品着色料、および保存剤(BHA)と共にポリビニルピロリドン(「PVP」)ポリマーと完全に混合し、そして得られた混合物を厚さ5milに成形および加圧した。この特定の実施例については、以下の割合で成分を混合した。

PVP (K90)	47.0 %
グリセリン	37.0
Klucel HPC GF	16.0
FD & C #40	0.024
BHA	0.0020

次に、この得られた接着性フィルムを上記の活性物質を含むフィルムにラミネートして厚さ30milの2層ラミネート複合体を形成した。次に直径1/2インチを有するディスクを2層ラミネート複合体からダイカットした。

上記の通りに形成された、直径1/2インチおよび厚さ30milのディスクは、重量約100ミリグラムの活性物質含有層を有する。従って、このような層(およびディスク)は、8.5ミリグラムのメントールおよび5ミリグラムのシネオールを含有する。

#### 実施例IX

##### ジクロニンHCl送達のためのディスク

活性物質含有層を以下の通り形成した。80グラムのエチルアルコールを溶媒と

して用い、以下の材料を掲載順に攪拌によって溶解した：

グリセリン	2.0 グラム
ジクロニン HCl	0.6 グラム
メントール	1.0 グラム
アスパルテーム	0.3 グラム
HPC Klucel LF	16.1 グラム

混合物を一様になるまでブレンドし、この時点で濃厚な液体を剥離ライナー上に、湿潤時に厚さ50milにコートして、そしてフード内に一晚放置して溶媒を蒸発させ、乾燥フィルムを形成した。

200° Fで、20,000p. s. i. の下で1～2分間、Carverプレスを用いて乾燥フィルムをプレスし、25milの厚さに成形した。次に、このプレスされたフィルムを実施例1に記載の通り作成した厚さ5milの接着性フィルムにラミネートし、2層ラミネート複合体を形成した。次に、直径1/2インチを有するディスクを2層ラミネート複合体からダイカットした。

直径1/2インチおよび厚さ30milの、上記の通り形成されたディスクは、重量約100ミリグラムの活性物質含有層を有する。したがって、このような層(およびディスク)は、5mgのメントールおよび3mgのジクロニンHClを含有する。

#### 実施例X

##### 粘膜接着ディスクからのジクロニンHClの放出とSucrets®ロゼンジからの

ジクロニンHClの放出との比較：ガラスに固定されたディスク

以下の通り、本発明の典型的な粘膜接着ディスクから水中へのジクロニンHCl

放出プロフィールとSucrets®ロゼンジからのジクロニンHCl放出プロフィールとを比較した。

3.0mgジクロニンHClを含むSucrets®ロゼンジをPyrex®フラスコ内に置いた。上

記の実施例2に記載の通り作成され、そして3.0mgのジクロニンHClを含むラミネ

ートディスクを剥離ライナーから取りはずし、そして第2のPyrex®フラスコの壁

に接着剤表面を押さえ付けることによって、このフラスコの内表面に固定した。  
25℃の100mlの脱イオン水をフラスコに加え、フラスコの内容物を周期的に攪拌

した。

その後、時々水相の試料アリコートを各フラスコから取り出し、そしてUV分光光度法を用いて分析し、放出されたジクロニンHClの量を測定した。

得られた典型的な粘膜接着ディスクおよびSucretsロゼンジ両者の放出プロフィールを図10に示す。図10は、ジクロニンHClの水への累積放出を示す。両投与形態とも、当初は等量のジクロニンHCl (3.0mg) を含んでいたが、ディスクは、かなり延長され、そしてさらに一様なジクロニンHClの送達をもたらす。

#### 実施例XI

粘膜接着ディスクから、ディスクを固定した

粘液質表面へのジクロニンHClの放出

本実施例において、ジクロニンHClを含有する本発明の典型的な粘膜接着ディスクを粘液質組織に固定し、そして長期間にわたって粘液質組織に放出されたジクロニンHClの量を以下の通り測定した。

1. 11mgのジクロニンHClを含有するように直径3/8インチにダイカットした点を除いて、概ね実施例IXに記載の通りにラミネートディスクを作成した。ディスクを剥離ライナーから取りはずし、そしてディスクの接着面を口蓋組織に押し付けることによって、口蓋組織(ブタ口蓋)の一片に固定した。次に、ディスクが固定されている口蓋組織を、フラスコ内25℃の脱イオン水に浸した。試料を取り出す前に、フラスコの内容物を攪拌した。

2時間後、ディスクを口蓋組織から取りはずし、そしてディスクをフラスコに戻し、そして(攪拌によって)完全に溶解させた。次に水中のジクロニンHClの量を測定した。捕捉されなかったジクロニンHClを口蓋組織に送達された量とした。即ち、最初にディスク内に存在したジクロニンHClの量と水中に放出された量

との差が、粘液質組織へ放出された量である。結果を表 I に示す。

表 I

ジクロニン HCl (最初にディスク中に有)	1.11 mg
ジクロニン HCl (水中に放出)	1.04 mg
ジクロニン HCl (考慮されない)	.07 mg

表 I に示すように、ディスクを粘液質組織に固定し、そして2時間水中に浮遊した後、僅か0.07mgのジクロニンHCl(ディスク中に最初に含有されていた総量の5.8%)が、水において捕捉されず、おそらく口蓋組織に拡散したと思われる。

#### 実施例XII

##### 3層ラミネート粘膜接着ディスクからのディスクを 固定した粘膜表面へのジクロニンHCl放出の阻害

本実施例においては、活性物質の接着剤層内への、および接着剤層を通過する移動速度を制限するために、接着剤層と活性物質含有層の間に介在する第3の層を有する、ジクロニンHClを含む本発明の典型的な粘膜接着ディスクを構築した。3層ラミネートディスクを粘液質組織に固定し、そして長時間にわたって放出されたジクロニンHClの粘液質組織への量を、実施例XIに記載の通りに測定した。

ポリメタクリルコポリマー(Eudragit S100)の薄層フィルム(厚さ5mil)を接着剤層と活性物質含有層との間にラミネートした点を除いて、概ね実施例IXに記載の通りにラミネートディスクを作成し、そして1.02mgのジクロニンHClを含有するようにディスクを直径3/8インチにダイカットした。剥離ライナーから3層ラミネートディスクを取りはずし、そしてブタ口蓋組織に固定し、そして実施例XIに記載の通り口蓋組織への放出を測定した。結果を表IIに示す。

## 表 II

ジクロニン HCl (最初にディスク中に有)	1.02 mg
ジクロニン HCl (水中に放出)	0.98 mg
ジクロニン HCl (考慮されない)	.04 mg

表IIに示すとおり、ディスクを粘液質組織に固定し、そして2時間水中に浮遊させた後、僅か0.04mgのジクロニンHCl(ディスク中に最初に含有されていた総量の3.9%)が水中に認められず、おそらく口蓋組織に拡散したと思われる。ジクロニンHCl含有層と接着剤層との間に制限層が介在すると、口蓋組織へ拡散したジクロニンHClの量は5.8%から3.9%へ減少した。

### 実施例XIII

3層ラミネート粘膜接着ディスクから半透膜通過の  
ジクロニンHCl放出とディスクを固定した2層ラミネート粘膜接着  
ディスクから半透膜通過のジクロニンHCl放出との比較

本実施例において、概ね実施例XIおよびXIIに記載の通りに、本発明の、ジクロニンHClを含有する2層ラミネートおよび3層ラミネート粘膜接着ディスクを構築した。ディスクを半透膜に固定し、そして長時間にわたって膜を通過して放出されたジクロニンHClの量を実施例4に記載の通りに測定した。簡単に説明すると、ディスクの接着面をメッシュバリア上に固定することによって、ディスク(直径1/2インチ)を、メッシュバリア(70 $\mu$ m Teflon)によって隔てられた水平なFranzセル(容量7.5ml)内に置いた。セルの両側を、ナノフィルターで濾過した水で満たした。セルの「ドナー」側の水は活性層を浸し、そしてセルの「レシーバー」側の水はメッシュバリアを浸した。結果を表IIIに示す。

表 III

	試料	放出された ジクロニン
2層ラミネート ディスク	1	9.65 %
2層ラミネート ディスク	2	10.91 %
2層ラミネート ディスク	3	8.82 %
	平均	9.79 ± 1.05 %
3層ラミネート ディスク	1	1.45 %
3層ラミネート ディスク	2	1.43 %
3層ラミネート ディスク	3	0.30 %
	試料 1 & 2 平均	1.44 ± 0.014 %

表IIIに示すとおり、活性物質含有層から接着剤層中へ、および接着剤層を通じて、そして次に半透膜へと通過するジクロニンの総量は、接着剤層と活性物質含有層との間の閉塞層の介在によって大幅に減少した。特に、各ディスクタイプ（2層ラミネートおよび3層ラミネート）に関する3回の実験において、レシーバー側へのジクロニンHCl放出の平均の減少は、2時間後で、9.79±1.05%から1.44±0.014%であることが示された。

#### 実施例XIV

本発明の粘膜接着ディスクから蒸留水へのベンゾカインの放出：

ベンゾカイン含有層におけるポリマーの種々の分子量の効果

本実施例において、ジクロニンをベンゾカインに代えて、概ね実施例IXに記載の通り、ベンゾカインを含有する2層ラミネート粘膜接着ディスクを構築した。実施例2に記載のものと同じ分子量(80k)およびより高い分子量(300k)のHPCを用いてディスクを作成し、そして蒸留水への放出を実施例Xに記載の通り試験した。結果を図11に示す。これらの結果は、活性物質含有層におけるHPCの分子量の

増加に伴うベンゾカインの放出速度の減少を示す。

#### 実施例XV

##### ジクロニンHClおよびベンゾカインのブタ粘膜を通っての輸送

本実施例において、活性物質としてベンゾカインまたはジクロニンHClを含有する2層ラミネート粘膜接着ディスクをブタ頬粘膜に固定し、そして実施例XIIIに記載の通りFranz拡散セル上にマウントした。HPLCを用いて活性物質の平均量を測定し、そしてパーセントを、ディスク内の初期総量のパーセントとして表した。

特に、セルのドナー側をpH 6の緩衝液で満たし、そしてレシーバー側をリン酸緩衝化生理食塩水(「PBS」)で満たした。3時間の間30分ごとにレシーバー側から試料を取り、そしてHPLCにより試料を分析した。3時間後レシーバー側に出現した活性物質の平均量および平均パーセントを表IVに示す。

	表 IV	
	送達 平均量 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )	平均 % 輸 送
15 % ベンゾカイン	284.63	3.29
15 % ジクロニン HCl	282.77	3.94

送達された平均量は、3時間にわたって粘膜を通して輸送された薬物の累積量を反映する。送達された平均のパーセントは、輸送された薬物の累積量を、デバイス内に最初に含有されていた薬物のパーセント換算して示す。データは、かなり低い値のベンゾカインまたはジクロニンHClが組織を通して輸送されたことを示し、そして口腔のような粘膜に覆われた体腔内に設置されたこのようなデバイスは、活性物質が体腔自体に投与される間、このような活性物質を比較的わずかにしか粘膜を通して送達しないと期待され得ることを示す。

#### 実施例XVI

##### ヒト角質層を通ってのジクロニンHClおよびベンゾカイン輸送

本実施例において、活性物質としてベンゾカインまたはジクロニンHClを含有



する2層ラミネート粘膜接着ディスクをヒト角質層に固定し、そしてFranz拡散セル上にマウントした。セルのドナー側をpH 6の緩衝液で満たし、そしてレシーバー側をPBSで満たした。レシーバー側から試料を取り、そしてHPLCを用いて試料を分析し、そしてレシーバーセルに出現した活性物質の平均量および平均パーセントを測定した。レシーバー側に出現した活性物質の平均量および平均パーセントを表Vに示す。

ベンゾカインおよびジクロニンHClの両方について、ヒト角質層を通して送達された活性物質の量(実施例XVI)は、ブタ類粘膜を通して送達された活性物質の量(実施例XV)よりも低い。ジクロニンHClまたはベンゾカインのヒト被検体口腔への投与については、活性物質が、口および喉の炎症を起こした組織へ唾液によって運搬されるように、デバイスを固定した口腔粘膜表面を通して送達される活性物質の量を制限するのが望ましい。好ましくは、咳および咽喉炎軽減のための活性物質の送達用デバイスは、口蓋に固定される。ヒト口蓋組織の移動係数は、ブタ類粘膜の移動係数よりも低く、そしてヒト角質層の移動係数よりも高く、それ故実施例XVおよびXVIは、下にあるヒト口蓋粘膜を横切る活性物質の送達の程度に該当すると期待され得るおよその範囲を提供する。口蓋に固定された本発明のデバイスに関して、大部分のベンゾカインまたはジクロニンHClが口腔内に送達されることが期待され得る。

	表 V	
	送達平均量 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )	平均 % 輸送
15 % ベンゾカイン	255.56	2.42
15 % ジクロニン HCl	14.60	0.18

活性薬剤が比較的不透過の第3の層が、活性薬剤含有層と接着剤層との間に介在すること(例えば実施例XIIに記載の通り)によって、粘膜を通過する活性薬剤の量がさらに低下し得る。しかし、実施例XVおよびXVIの結果が示す通り、2層ラミネートシステムは送達に適切であり得る。

#### 呼吸フレッシュニング剤の投与のための長期持続性粘膜接着剤デバイス

一般に、本発明の呼吸フレッシュニングデバイスは、水溶性感圧粘膜接着剤組成物から構築される基底接着剤層、および着香剤と混合された水溶性ポリマーから構築される着香剤含有層を含む、ラミネート複合体として構築される。デバイスは、任意に第3層を含み得、これは、接着剤層と着香剤含有層との間に挟まれ、実質的に不透過性であるかあるいは着香剤の構成成分に対してあまり透過性ではない水溶性ポリマーから構築されている。

デバイスは、フィルムとしてそれぞれの層を形成する工程、次いでこのフィルムをラミネートする工程、そして最後にラミネートからデバイスを（例えば、ダイカットのような）切断する工程により作製され得る。

フィルムは、キャストリング、カレンダーリング、コーティング、および押出しを包含する、ポリマーフィルム形成技術で公知のあらゆる種々の技法により、ポリマー混合物から作製され得る。バッチ処理技法を用い得るが、大規模生産では、連続処理が好適であり得る。スリットを通すダイ押出しは、本発明のデバイスに使用するためのフィルムを作製するために特に適切な連続処理技法である。

ラミネートは、フィルムを接触させる工程および圧力を加える工程により行われ得る。ラミネートフィルムは、プレスの使用により少量で作製され得るが、連続処理では、フィルムは1つまたはそれ以上のローラーをともに用いて加圧され得る。熱は、フィルムがくるときに、例えばプレスを加熱することにより、または1つまたは複数のローラーを加熱することにより、フィルムと一緒に付与され得る。

再度図8を参照すると、呼吸フレッシュニングデバイスに適切な本発明の2層ラミネートデバイスの形状は、一般に50に示される。このデバイスは、水溶性感圧粘膜接着剤組成物から構築される基底接着剤層56、および着香剤54と混合された水溶性ポリマーから構築される上部着香剤含有層52を含む。

呼吸フレッシュニングデバイスに適切な3層ラミネートデバイス形状を、一般に図9の60で示す。この3層ラミネートデバイスは、一般に図8に示す2層ラミネートデバイスのように、水溶性感圧粘膜接着剤組成物から構築される基底接着剤層56、および着香剤54と混合された水溶性ポリマーから構築される上部着香剤

含有層52を含む。3層ラミネートデバイスはさらに、第3の層62を含み、これは、層52と層56との間に挟まれ、実質的に不透過性であるかあるいは着香剤の構成成分に対してあまり透過性ではない水溶性ポリマーから構築されている。

図に示されるデバイスは、剥離ライナー58に装着され、この剥離ライナーは使用の直前にデバイスから剥がされる。

層の内容物は、大部分は以下に詳細に記載されている。

#### 1. 接着剤層。

水溶性感圧粘膜接着剤に使用するために適切なGRAS承認ポリマーには、ポリ（ビニルピロリドン）（「PVP」）、ポリ（ビニルアルコール）（「PVA」）、ヒドロキシプロピルセルロース（「HPC」）、ポリ（エチレンオキシド）（「PEO」）、ポリ（アクリル酸）（「PAA」）、Carbopol 934のようなポリアクリレート、スターチおよびスターチ誘導体、多糖類、カルボキシメチルセルロースナトリウム（「Na-CMC」）、キサンタンガム、カラヤガム、およびゼラチンなどが挙げられる。適切な可塑剤としては、例えばそして口腔粘膜接触および口腔内での他の使用のために特に、グリセリン、ソルビトール、グリコールであればどれも、ポリソルベート80、トリエチルシトレート、アセチルトリエチルシトレート、およびトリブチルシトレートが挙げられる。

特定の実施態様では、水溶性感圧粘膜接着剤には、ポリマーとして、PVP（約30～60重量%）、HPC（約10～30重量%）；および可塑剤として、グリセリン（約10～60重量%）が含まれる。これらの処方においては、PVPの分子量が約30,000～1,000,000の範囲であり；そしてHPCの分子量が約60,000～1,000,000の範囲である。このような組成物は、口腔粘膜表面におよびポリ（メチルメタクリレート）（「PMMA」）タイプの口腔人工装具または他のデバイスに接触してそして湿らせることなく迅速に接着し、そして口腔の環境内で長時間にわたりこのような表面に十分に接着し続ける。

水溶性感圧粘膜接着剤層は、フィルムの形態であり得、好適には約5～10milの厚さである。

好適には、接着剤層はさらに、例えばBHAまたはBHTのような保存剤を適切な少量で含む。接着剤はさらに承認された着色剤を含み得る。

## 2. 着香剤含有層。

着香剤含有層に使用するために適切なGRAS承認ポリマーには、特に、ヒドロキシプロピルセルロース(「HPC」)が挙げられる。

本明細書中で用いられる「着香剤」という用語は、被験体の口腔の体液に存在する場合にヒトの呼吸に心地よい香り(smell)を添える物質または物質の組み合わせをいう。呼吸フレッシュニング物質は、一部は呼吸に所望のにおい(odor)を添加することにより、そして一部は「付香剤」として、すなわち被験体の呼吸の心地よくないにおい(odor)をマスクすることにより機能し、そして本明細書中の「着香剤」という用語はこのような付香効果を包含する。

香味技術(flavorist's art)で十分に認識されているように、香味(flavor)の評価は、主として芳香(aroma)および味(taste)の感覚に対する複雑な応答である。一般に、例えば、G. Reiniccius編(1994)、Source Book of Flavors、第2版、Chapman & Hall (以下、「Source Book of Flavors」)を参照のこと。種々の味(甘味、塩味、酸味、苦味)は、香味の非揮発性成分によるものであるが、芳香またはにおいは揮発性成分によるものである。香味の化学的構成、および特に香味の揮発性成分の構成は、特有の芳香に著しく寄与する多くの揮発性成分を有するため、非常に複雑であり得る。一方、ある種の化学化合物は、思い出される香味が実際には複雑である場合でも、それ自体により特定の香味を思い出させるにおいがする場合がある。このような特徴的影響のある化合物には、例えば、メントール(ペパーミントの特徴的影響を有する)；L-カルボン(L-Carvone) (スペアミント)；サリチル酸メチル(ウインターグリーン)；およびシトラル(レモン)が挙げられる。

本発明の呼吸フレッシュニングデバイスの着香剤含有層中の所望の着香剤を提供するための簡単な方法は、植物材料の精油(すなわち、揮発性油)を、層のポリマーに添加することである。Source Book of Flavorsに、香味工業で通常使用される精油が記載されており、それらの工業生産方法の記載および化学の説明が含まれている。

任意の種々の呼吸フレッシュニング着香剤は、着香剤含有層のポリマーに、着香剤を含む香料を添加することにより、口腔に送達され得る。少なくともいくつか

かの文化では、ミント様着香剤は許容され、そして呼吸においても望ましく、従って、適切な呼吸フレッシュニングデバイスの着香剤含有層は、以下に十分に記載されているように、ミント香料を含み得る。

好適には、着香剤含有層は、例えばBHAまたはBHTのような適切な少量の保存剤をさらに含有する。任意に、着香剤含有層は、甘味料、最も好適には適切に少量のアスパルテームのような非糖甘味料をさらに含む。

### 3. ミント着香剤。

ミント着香剤は、任意の種々の植物の葉および／または花の部分からの抽出および蒸留から得られる精油により提供され得る。このような蒸留物の組成は、特に、植物の種および変種、およびその地理的起源、ならびに抽出方法および蒸留の程度に依存する。種々のミント香料は、例えば、Source Book of Flavorsに記載されている。これらには、特に例えば、メントール、メントン、およびメンチルアセテート(menthyl acetate)が主要芳香構成成分であるペパーミント油；主要芳香構成成分がL-カルボンであるスペアミント油；および主要芳香構成成分がサリチル酸メチルであるウインターグリーン油が挙げられる。

### 4. デバイス製作。

一般に上記で指摘されるように、層は、ポリマーフィルム製作の当業者の公知の技法を用いて、従来のバッチプロセスによりまたは連続プロセスにより、例えば従来のスリットを通すダイ押出しにより、作製され得る。代表的には、例えば、バッチプロセスは以下のように行われ得る。各層（例えば、接着剤層、または着香剤含有層、または中間層）を構成する成分を、混合を補助するための適切な溶媒とともに、あるいはより好適であり得るのは溶媒を用いずにのいずれかでブレンドする。ブレンドは、成分の均一な混合を補助するために高温（特に溶媒を用いない場合）で行われ得る。その後、各層のブレンドした成分を、加熱したCarverプレスを用いて所望の最終層厚を有するフィルムにプレスする。次いで、得られるフィルムを、例えば、フィルムを接触させて圧力をかけることにより、ラミネートする。

一般に、例えば、従来の連続ダイ押出しプロセスは、二軸押出し機のような押

出し機に、層の成分を供給する工程を伴う。押し出し機は層の成分を熔融ブレンドし、次いで、ブレンドした混合物を、得られるフィルムに所望の厚さを提供するように選択された厚さのスリットに連続的に通して押し出す。個々のフィルムは、ラミネートの前に一時的に保存するために巻き取られ得、あるいはラミネートは押し出しの直後に行われ得る。フィルムを接触させて、そして、ラミネートプロセスを容易にするために適切に加熱され得るローラー上でまたはローラー間で互いにプレスすることにより、フィルムを連続的にラミネートする。

次いで、個々のデバイスを、例えば、パンチングまたはダイカットにより完成したラミネートから切り取り、そして使用するまで保存する。

以下の実施例は、例示の目的にのみ示したものであり、本発明を限定することを意図するものではない。

#### 実施例XVII

##### ペパーミントの送達のためのデバイスの構築

本実施例は、ペパーミントの精製（還元）油の送達のためのデバイスの構築を例示する。本実施例で用いられるペパーミント油は、A.M. Todd Company of Kalamazoo, MIから市販されている「Reduced Oil of Peppermint FCC/NF “Rose Mit cham”」である。これは、以下のミント香料成分を含んでいる：

メントフラン (GLC)	02.6%
メントール	57.0
メントン	24.8
メンチルアセテート	07.4

商業的供給源から提供されるように、このペパーミントの還元油は、比重0.903、旋光度-28.2、および屈折率1.4600を有する。これは、3容量の70%エタノールに可溶である。

##### 1. 着香剤含有層の構築

本実施例では、着香剤含有層は、ペパーミント油（上記のような）、非糖甘味料（アスパルテーム）、および保存剤（BHA）を、ヒドロキシプロピルセルロース（「HPC」）ポリマーとともに十分に混合する工程、次いで、着香剤含有ポリ

マー混合物を、フィルムを形成するためのスリットを通して押出す工程により構築される。好適には、二軸押し機が用いられ、そして成分は、ブレンドを達成する押し機中に連続的に供給される。この特定の実施例において、着香剤含有層は以下の割合でこれらの成分を有する。

Klucel HPC GF	83.5%
ペパーミント油	15.0
アスパルテーム	1.50
BHA	0.0083

## 2. 接着剤層の構築

本実施例では、接着剤層は、HPCポリマーを、ポリビニルピロリドン（「PVP」）ポリマー、可塑剤としてのグリセロール、食物着色剤、および保存剤（BHA）とともに十分に混合する工程、次いで接着剤ポリマー混合物を、フィルムを形成するためのスリットを通して押出す工程により構築される。この特定の実施例において、接着剤層は以下の割合でこれらの成分を有する。

PVP (K90)	47.0%
グリセリン	37.0
Klucel HPC GF	16.0
FD & C #40	0.024
BHA	0.0020

次いで、形成した接着性フィルムおよび着香剤含有フィルムを、加圧下でローラー間にフィルムをともに通過させる工程によりラミネートし、そして個々のデバイスを、得られたラミネート複合体から鋳型切り出しする。

### 実施例XVIII

#### 接着剤層の粘着および接着特性

本発明の呼吸フレッシュニングデバイスに用いられる水溶性感圧粘膜接着剤の粘着および接着特性を、以下のように試験した。

接着性フィルムを、一般的に実施例XVIIに記載のように作製した。

粘着および接着作用を、PMMAプローブを通常のSSプローブの代わりに用いて、

Texture Technologies TXA.XT2 Texture Analyzerを用いて測定した。実施例XVI Iに記載のように作製した5mil厚の接着性フィルムを、以下の条件下で試験した。

。                   プローブ速度（貫入）：                   1.0mm/秒  
                  貫入深さ：                   0.10mm  
                  滞留時間：                   10秒  
                  プローブ速度（離脱）：                   5.0mm/秒  
                  プローブ直径：                   0.80cm

全ての測定を室温（20～25℃）で行った。

離脱対時間の間の得られた力の軌跡によって、各試料について、粘着性（最大ピーク、Kg）ならびに接着作用（ピーク曲線下面積、Kg-秒）の両方が決定された。フィルムを、乾燥、ならびに、蒸留水の微細霧で乾燥フィルム表面をスプレーすることにより湿らせた後、続いて試料を水和させる60秒の休止時間について試験した。

この実施例において、上記試験プロトコルを本発明のフィルム（図では「BFD」）として示される）に適用し、そして以下の組成で構築した。

「279-190」           60% PEO 301 ; 30% HPC MF ; 5% PE ; 3% PG ; 2% PEG 400 (Schiraldi U.S. 4,731,243に記載されている)。  
「279-191」           55.3% NaPAA ; 37.5% HPC HF ; 6.3% グリセリン (Chang U.S. 4,373,036で記載されている)。  
「310-30B#2」          40% HPC HF ; 35.5% PVP 90 F ; 20% HPC LF ; 2% メンタ油 ; 2% メントール ; 0.5% Fennel Oil (Hisahige JP 63-209797に記載されている)。  
「310-44」           44.5% PVP 90 F ; 30% HPC LF ; 10% HPC HF ; 10% PEG 400 ; 2.5% メントール ; 2.0% メンタ油 ; 1.0% Fennel Oil (Hisahige JP 63-209797に記載されている)。

結果を図14および15に示す。これらの試験では、本発明の接着性フィルム



は、乾燥状態において（すなわち湿潤前）PMMAプロープに対して、試験した他の4つの処方物よりも顕著に接着性である。湿潤後、本発明の接着性フィルムは、比較的接着性であり、あるいは試験した他の処方物よりもPMMAプロープに対してより接着性であった。

#### 実施例XIX

##### 着香剤含有層の可撓性

上記のように、口腔の環境で適当にゆっくりと溶解するヒドロキシプロピルセルロースのような水溶性ポリマーは、本発明のデバイスの着香剤含有層に使用されるためにはそれ自体では十分に可撓性であり得ない。従来は、この層はグリセロールのような適切な可塑剤の添加によってより可撓性にしていた。本発明者らは、スペアミントまたはペパーミントの精油およびウインターグリーンの精油が、呼吸フレッシュニング速度でのミント着香剤の口腔への広がった送達に適切な量でHPCと混合される場合、実質的なおよび充分な可塑効果を提供し得ることを発見した。

この実施例では、弾性率（可撓性の測定としての）を、追加成分を含まないHPCのフィルム調製物について15重量%のペパーミント油、スペアミント油、ウインターグリーン油、およびレモン油を含むフィルム調製物と比較する。この従来の測定は、固定速度（ひずみ）で試料を伸長する間の、フィルム試料の単位横断面積当たりの張力（応力）を測定することを伴う。弾性率は、応力／ひずみ曲線から誘導される。この実施例では、試験を、0.2インチ／分の伸長速度で、5 mil厚および0.25インチ幅、1.0インチのゲージ長の骨の形状フィルム試料で行った。全ての試料を室温（20～25℃）で試験した。

結果を図16に示す。図に示すように、HPC組成物に任意のミント着香剤を添加することにより、実質的におよび充分に可撓性のフィルムになるが、レモン油の添加では、フィルムの弾性率が充分に低下しない。したがって、ミント着香剤が用いられる場合、着香剤含有層への可塑剤の添加は必要ではない。

#### 実施例XX

##### 長時間にわたるペパーミントの送達

本実施例では、呼吸フレッシュニング物質を水性媒体中に送達する能力を、本

## 発明のデバイスと、「Certs®」という名前で市販されている「プレスミント」と

で比較した。香料含有フィルムを、一般的に実施例XVIIに記載のように構築した。1/2インチの直径および25mil厚のフィルムの一部（それぞれ8.6mgのメントールを含有する）を蒸留水に浸し、それぞれ4.3mgのメントールを含有するプレスミント錠を別々のフラスコ中の蒸留水に浸し、そしてこのフラスコを連続振とうした。試料を、15分、30分、45分、60分、および120分経過した後フラスコから取り出し、そしてメントールの量をガスクロマトグラフィーにより分析した。

結果を図17に示す。平均して、本発明の呼吸フレッシュニングデバイスは、最初（15分）の試料間隔までに、約0.7mgメントールが放出され、そしてその後、デバイスは、サンプリング期間を通して連続して一定の速度でメントールを送達した；2時間のサンプリング間隔では、もとの8.6mgのメントールのうちの約2.0mgがデバイスから放出され、そして送達速度は、1時間当たり0.25mgよりもわずかに遅い速度で持続していた。対照的に、各プレスミントは、平均して最初のサンプリング間隔までにメントールの総量の約半分が放出され、そして2番目（30分）のサンプリング間隔でその送達能力をほとんど消耗していた。

ヒトの口では、唾液が多少連続的に飲み込まれ、そして一旦従来のプレスミントが完全に溶解されると、呼吸フレッシュニング効果は残った着香剤が洗い流されるとすぐに弱くなる。実施例に示すように、本発明は、唾液の流れに対して呼吸フレッシュニング着香剤の持続したかつ一定した供給を提供し得、長い呼吸フレッシュニング効果が得られる。

### 実施例XXI

#### 呼吸フレッシュニング効果の評価

本実施例では、上記実施例XVIIに記載されるように一般的に構築した本発明のデバイスの呼吸フレッシュニング効果を、複数のボランティアにより非公式に評価した。ボランティアらは、デバイスが使用に便利であり、ひどく目立つことなく（non-obtrusive）、物質的に話を妨害せず、そして口内に心地よい味およびにおいを残すと報告した。

#### 他の実施態様

他の実施態様は、以下の請求の範囲の範囲内である。

例えば、本発明の水溶性感圧接着剤は、ヒト皮膚に経皮デバイスを張り付けるために用いられ得る。接着剤の材料はGRAS承認であるので、それらにより非常に低い皮膚刺激および反応を有する接着生成物が得られ得る。

本発明の水溶性感圧接着剤は、粘膜で覆われた体腔（例えば、口腔または胃腸管、あるいは腹腔）中への物質の拡散送達用のリザーバーとして、または接着剤の接触した領域を介して経粘膜的に物質を送達するためのリザーバーとして作用し得る。好適には、このような適用については、接着剤は、フィルムの形態で提供され、そして送達するために適切な量の物質で配合されている。経粘膜送達に使用するためには、接着性フィルム的一方の表面は、接着剤を粘膜表面と接触させ；好適には、接着性フィルムの他方の表面は、水へのまたはフィルムが使用される体腔の体液分泌への溶解性に乏しい材料から作製される物質閉塞性パッキング層で覆われている。経口使用に安全な物質閉塞性の溶解性に乏しい材料の例としては、ポリ（ジメチルシロキサン）、ポリ（テトラフルオロエチレン）、セルロースアセテート、ならびに、メタクリル酸およびジエチルアミノエチルメタクリレート的一方または両方の中性メタクリル酸エステルのコポリマーが挙げられる。

歯科用人工装具接着性フィルムの適用では、例えば、接着剤は、呼吸フレッシュナーとして作用する香料または防口臭剤とともに、あるいは抗菌剤とともに配合され得る。適切な香料、防口臭剤、および抗菌剤は、口腔衛生学の技術分野では公知である。接着剤がゆっくりと溶解するにつれ、薬剤は口腔中に徐々に放出される。

あるいは、歯科用人工装具接着性フィルムの適用では、接着剤は経粘膜的に送達される物質とともに配合され得る；この構造では、歯科用人工装具は閉塞性パッキングとして作用する。

本発明の水溶性感圧接着剤は、粘膜で覆われた体腔内で薬剤の拡散送達のためのラミネートデバイスにおける接着剤層として用いられ得る。このようなラミネートデバイスは、任意の種々の形態であり得、そして接着剤の他に1層のみ（例

えば、上記の物質閉塞性の溶解性に乏しい層など）、または多くの他の層を有し得る。

本発明の水溶性感圧接着性フィルムは、上記以外の他のプロセスによって作製され得る。例えば、プレスがフィルムを形成するために用いられる場合、特定のポリマー組成によって異なる温度が用いられ得る。

あるいは、熔融ポリマーが、所望の厚さのフィルムを形成するためのスリットダイを通して押し出され得；または、剥離表面間の単一フィルムとして押し出されまたはキャストされ得る。後者の場合、製造物は特定の適用に適切な形状に切断され得、そして剥離ライナーは使用の直前に剥がされ得る。

他の実施態様は、以下の請求の範囲の範囲内であり、上記実施例で示した実施態様の変更がなされ、そして所望であり得るように改変され得る。例えば、実施例1および2を参照にして、アスパルテームを除外し得、そして異なる味またはにおいを添える香料が代わりに添加され得る。また、活性ジクロニンHCl、メントール、およびシネオールは、濃度を変化させること、またはディスクの厚さを変化させるいずれかにより制御され得る。咽喉痛または咳の軽減に有用な他の活性物質は、本発明にしたがって送達し得る。

【図1】

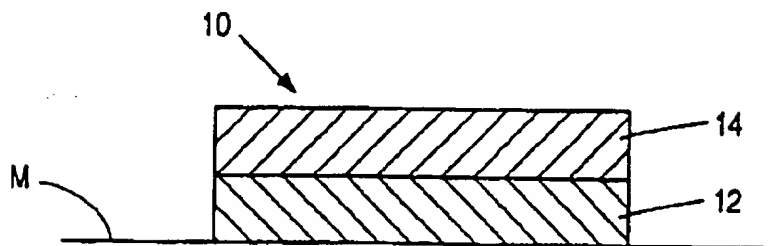


FIG. 1

【図5】

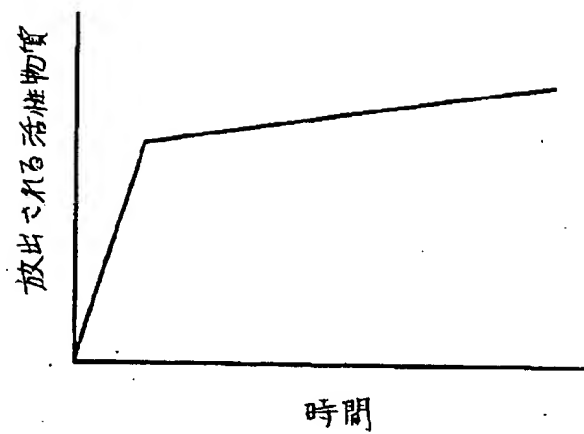


FIG. 5

【図2】

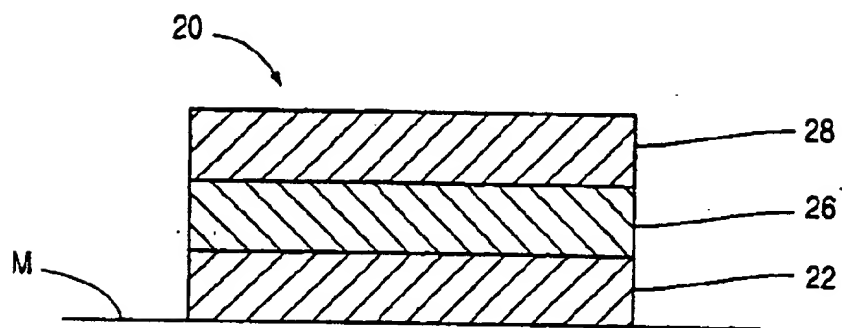


FIG. 2

【図6】

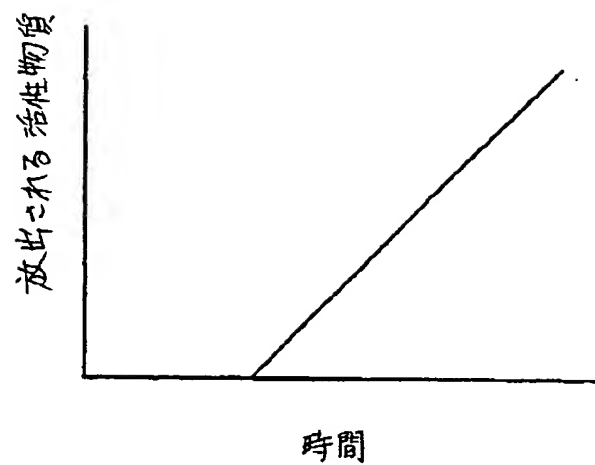


FIG. 6

【図3】

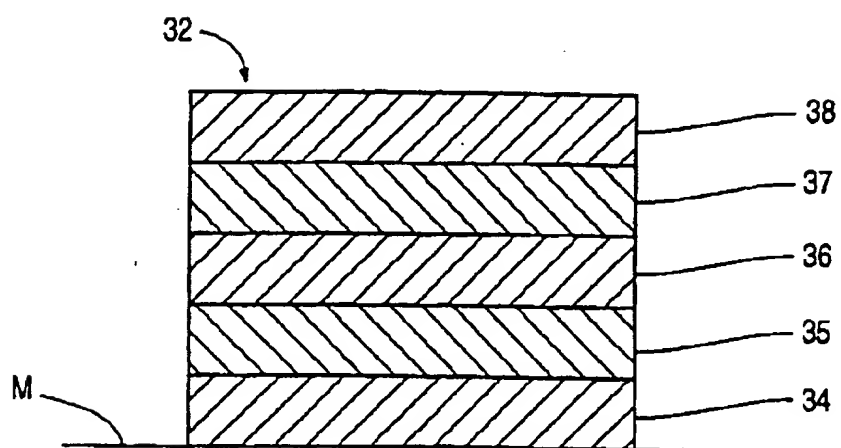


FIG. 3

【図7】

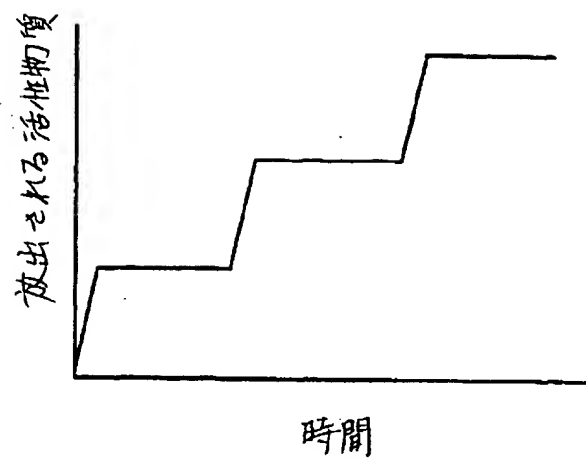


FIG. 7

【図4】

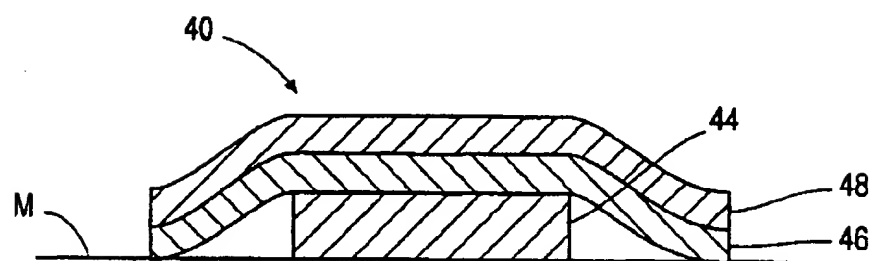


FIG. 4

【図8】

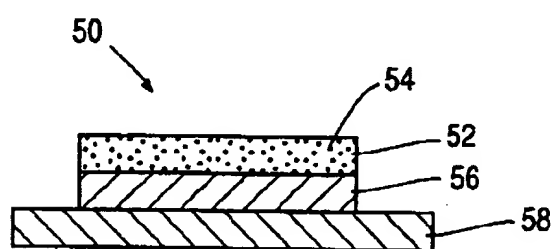
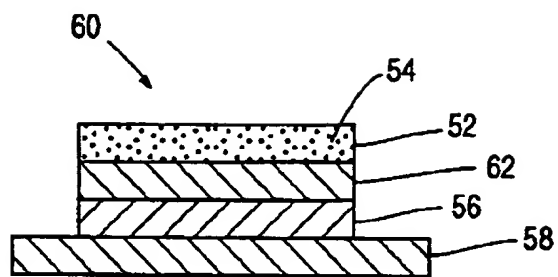


FIG. 8

【図9】



**FIG. 9**



【図10】

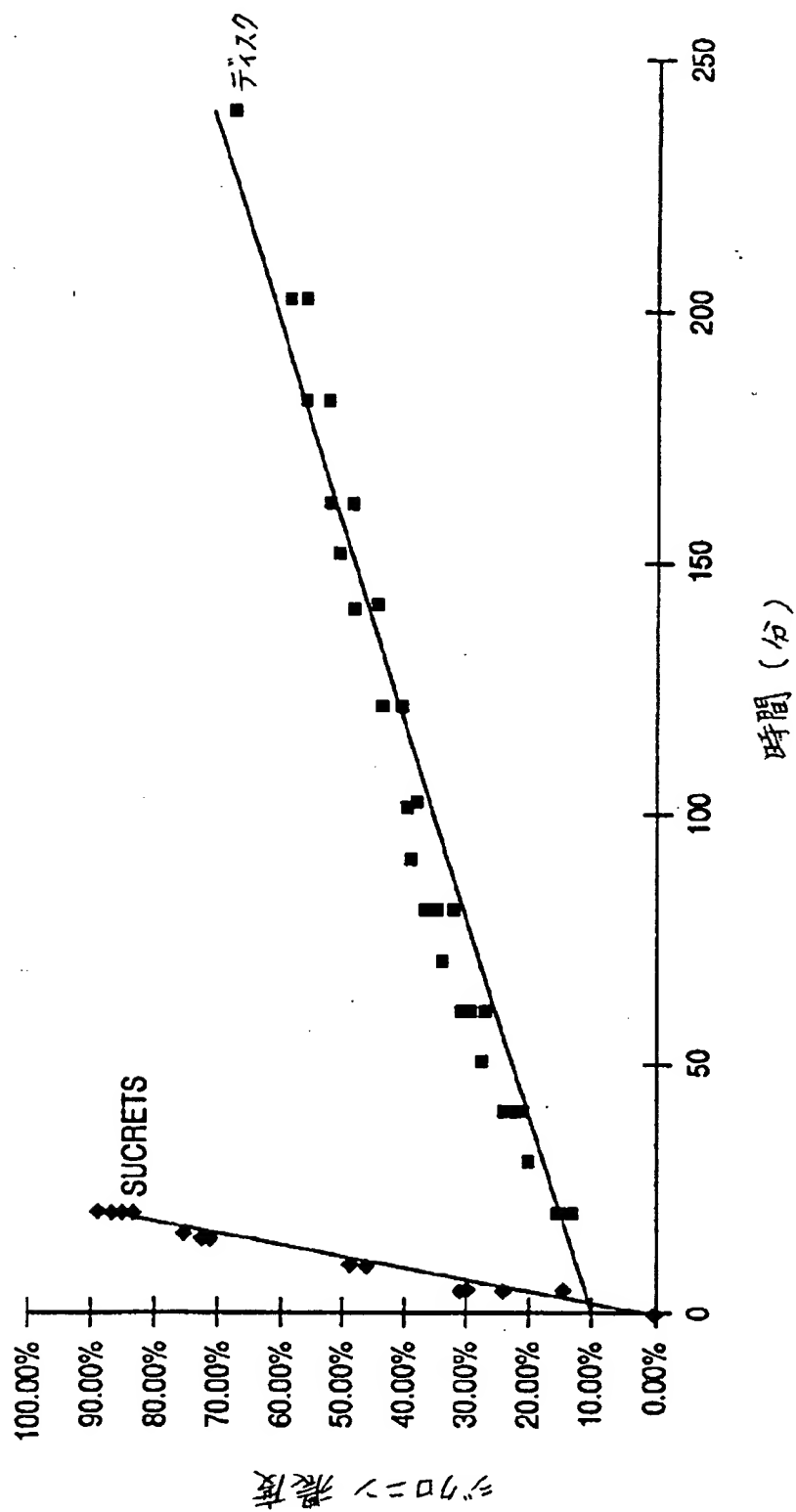


FIG. 10

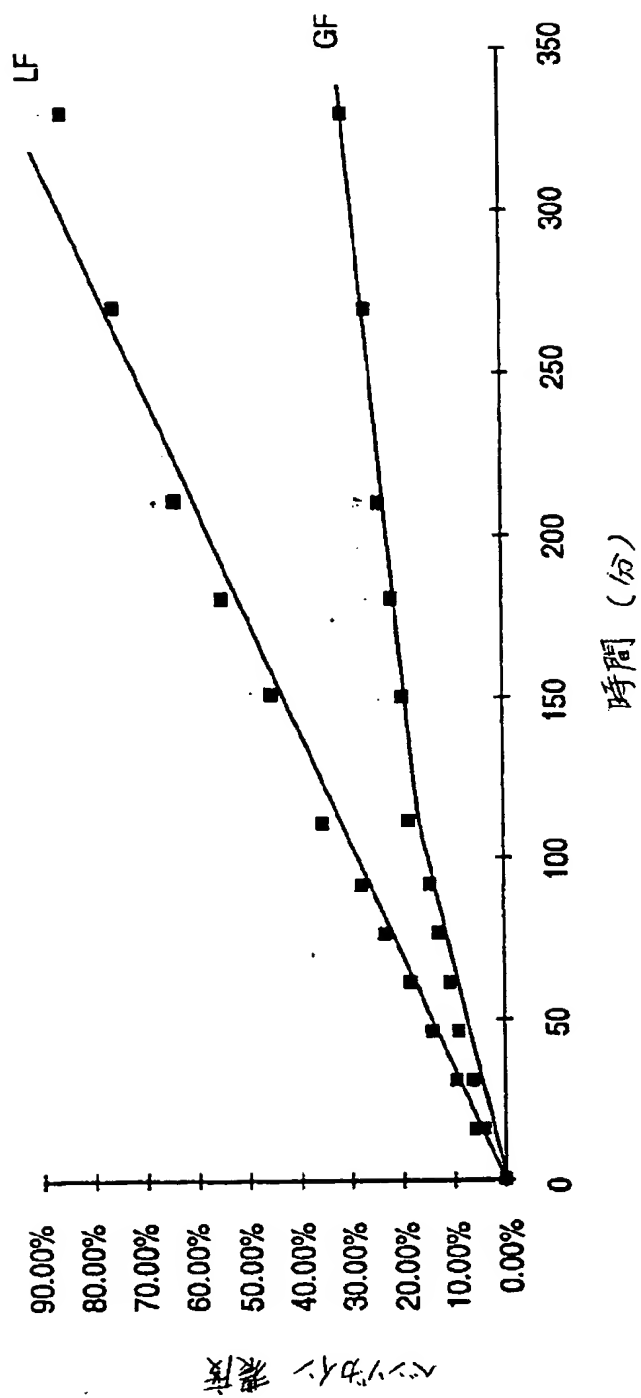


FIG. 11

【図12】

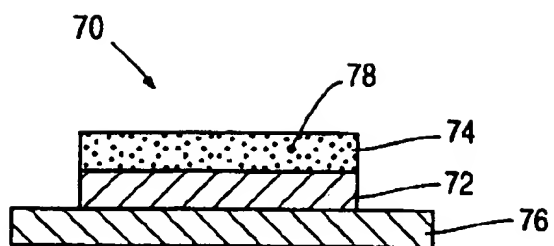


FIG. 12

【図13】

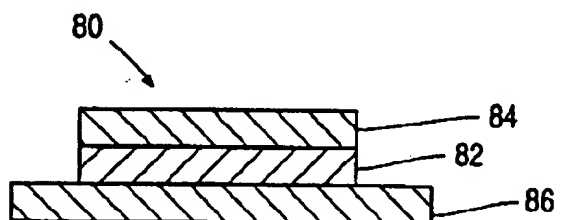


FIG. 13

【図14】

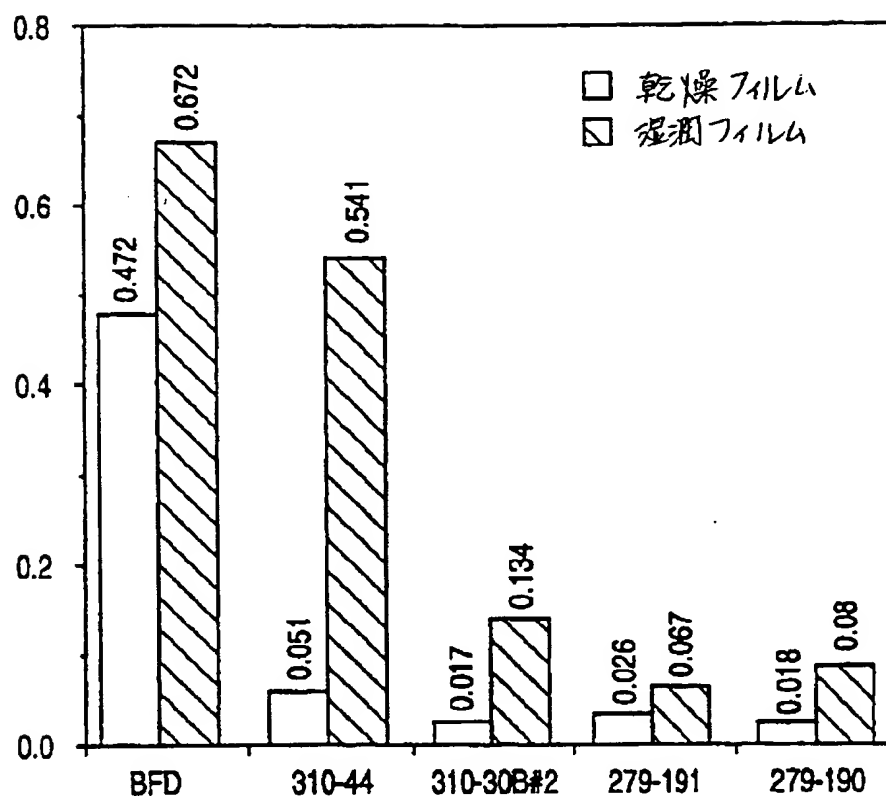


FIG. 14

【図15】

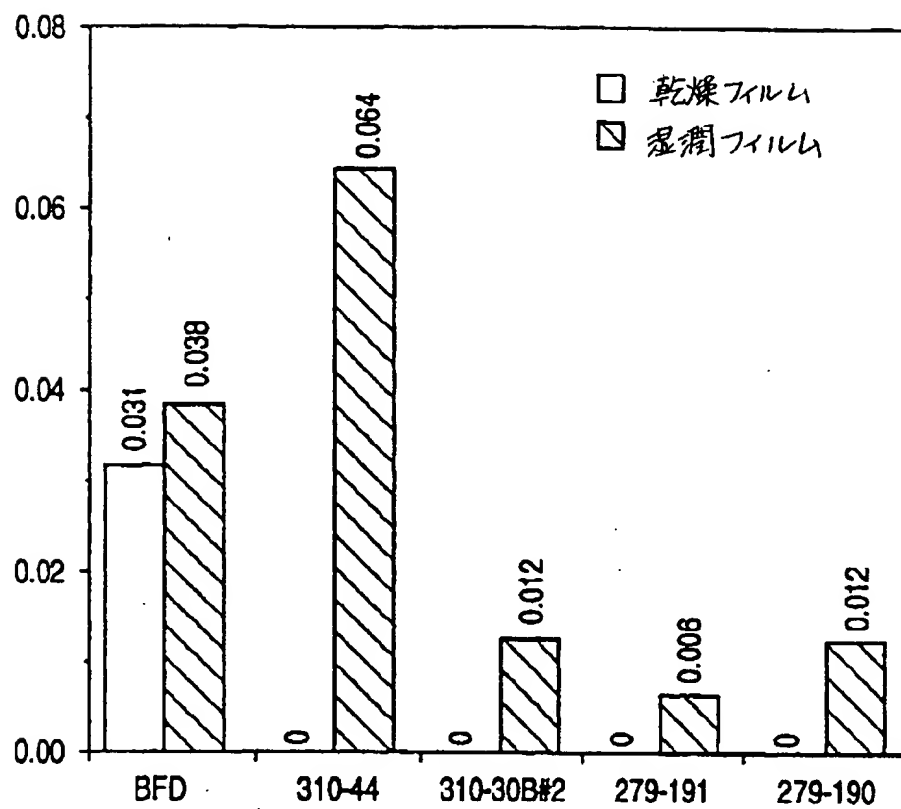


FIG. 15

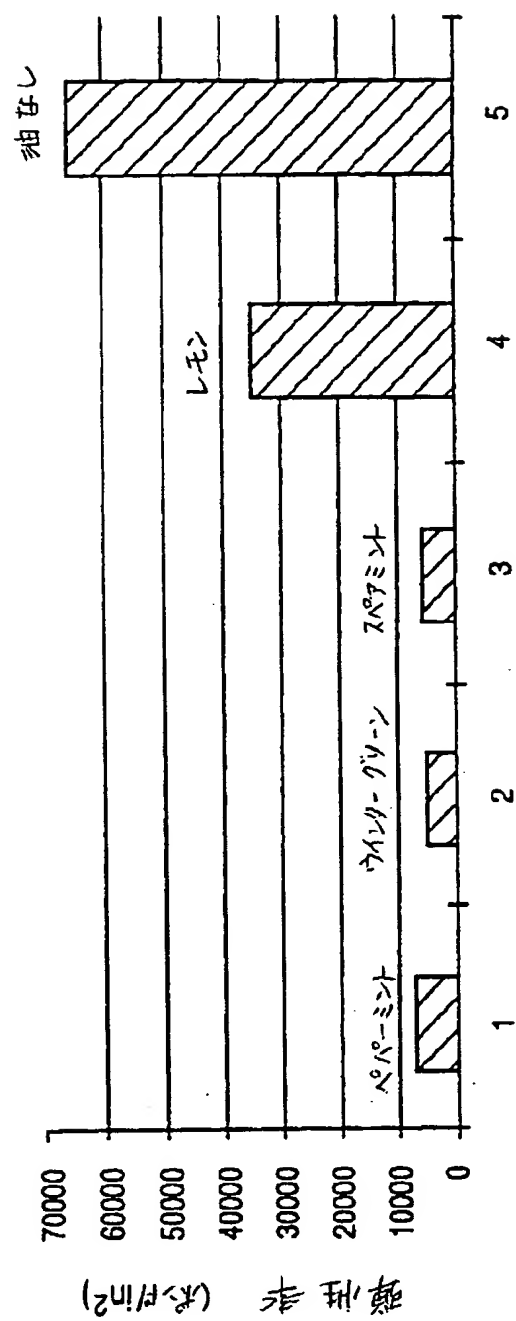


FIG. 16

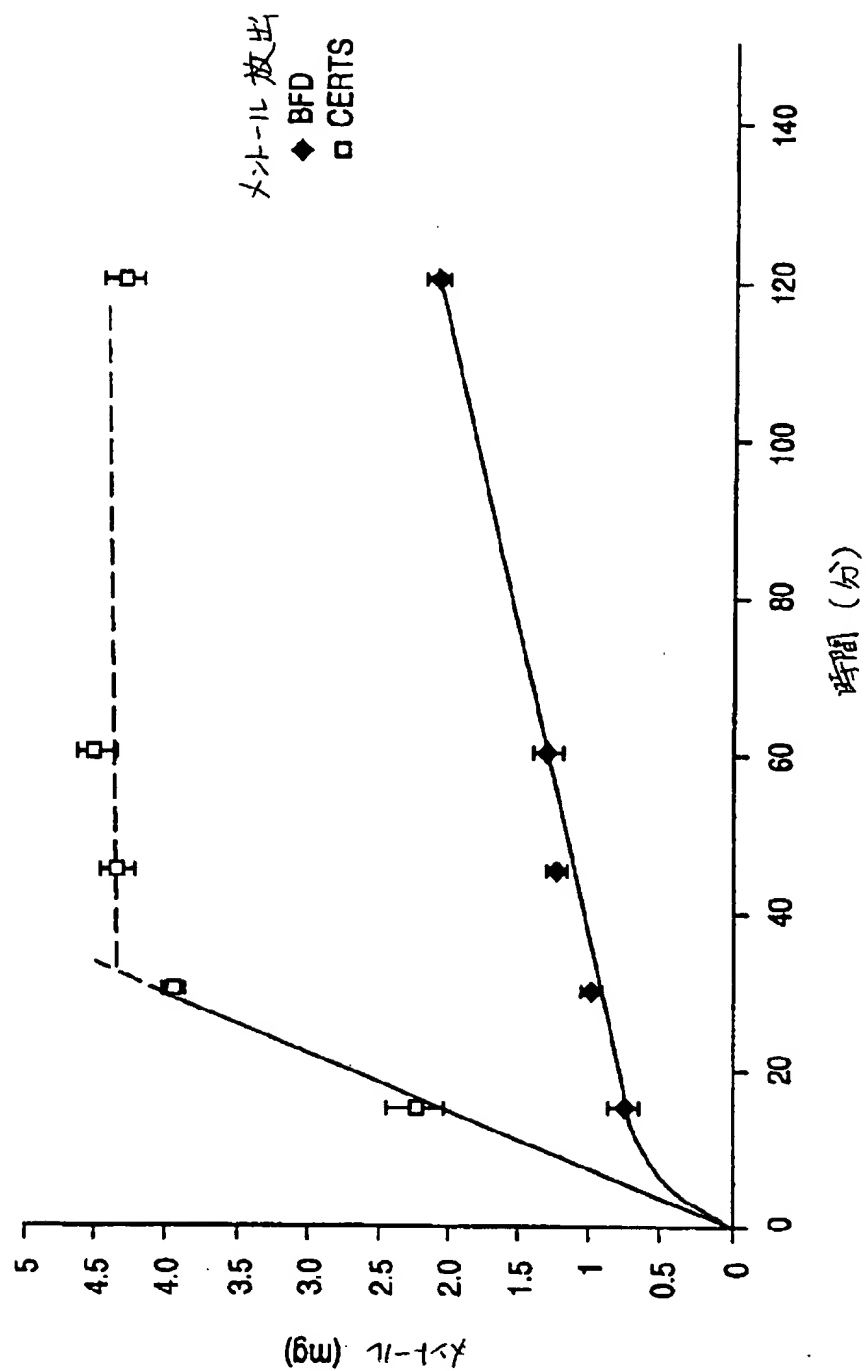


FIG. 17

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US94/09305

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(6) : C08L 1/26; C08K 5/10, 5/11, 15/00; A61K 6/00; A61F 13/00  
US CL : 523/111,120; 524/43,312; 424/435; 428/40, 355

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

U.S. : 523/111,120; 524/43, 312; 424/435, 449; 428/40,355

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

APS: POLYVINYL PYROLIDONE, GLYCEROL, PRESSURE SENSITIVE ADHESIVE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US, A, 4,529,748 (WIENECKE) 16 July 1985, see entire document.	1,2,7-8
Y	US, A, 4,713,243 (SCHIRALDI ET AL) 15 December 1987, column 2, lines 30-60 and column 3, line 10 to column 4, line 38.	1,2,7
Y	US, A, 5,166,233 (KUROYA ET AL) 24 November 1992, see entire document.	1,2,7
Y	US, A, 4,373,036 (CHANG ET AL) 08 February 1983, see entire document.	1,2,7
Y	US, A, 5,158,825 (ALTWIRTH) 27 October 1992, column 1, lines 45-68 and column 2, lines 19-55.	1,2,7

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be part of particular relevance

"E" earlier document published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reasons (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T"

later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"A"

document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

03 OCTOBER 1994

Date of mailing of the international search report

13 FEB 1995

Name and mailing address of the ISA/US  
Commissioner of Patents and Trademarks  
Box PCT  
Washington, D.C. 20231

Facsimile No. (703) 305-3230

Authorized officer

PAUL MICHL

Telephone No. (703) 308-2351



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US94/09305

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US, A, 4,910,247 (HALDAR) 20 March 1990, column 3, line 20 to column 4, line 29.	1-4
A	US, A, 5,064,717 (SUZUKI ET AL) 12 November 1991, column 3, lines 33-54 and column 10, lines 21-33.	1-8
X	US, A, 4,292,299 (SUZUKI) 29 September 1981, columns 2-5.	9-18,24-49
----- Y		----- 19-23
Y	JP, A, 62-59513 (KYUKYU YAKUHIN KOGYO) 28 February 1990, pages 2-12.	19-23

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet)(July 1992)\*

フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	
C 0 9 J 103/00	J A F	9362-4 J	C 0 9 J 103/00	J A F
107/00	J A K	9362-4 J	107/00	J A K
129/04	J C D	9062-4 J	129/04	J C D
133/02	J D A	7824-4 J	133/02	J D A
139/06	J D F	7824-4 J	139/06	J D F
171/02	J F W	8619-4 J	171/02	J F W
189/00	J A J	9362-4 J	189/00	J A J

(81) 指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, M C, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(KE, MW, SD), AM, AT, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, C Z, DE, DK, ES, FI, GB, GE, HU, J P, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LT, LU, LV, MD, MG, MN, MW, NL, NO, NZ, P L, PT, RO, RU, SD, SE, SI, SK, TJ, TT, UA, US, UZ, VN

(72) 発明者 スコット, アン エム.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94040,  
マウンテン ビュー, デール アベニュー

1031

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**